(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119365452 A
(43)申请公布日 2025.01.24

(21)申请号 202380044895.6
(22)申请日 2023.04.13
(30)优先权数据
63/331,073 2022.04.14 US
63/486,559 2023.02.23 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.04
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/018508 2023.04.13
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/200964 EN 2023.10.19
(71)申请人 耐瑞欧医疗公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 杰森·罗兰 瑟吉欧·G·都荣 克里斯蒂安·佩雷斯
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 王玉桂 武晶晶
(51)Int.Cl.
C07D 417/10(2006.01)
A61K 31/433(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07D 285/10(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 471/08(2006.01)
C07D 491/107(2006.01)

权利要求书7页 说明书92页

(54)发明名称

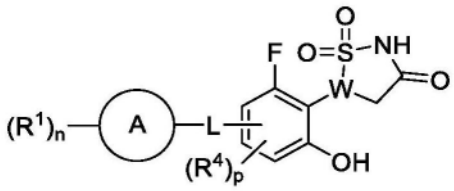
蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂及其用途

(57)摘要

本文提供了可用于抑制蛋白酪氨酸磷酸酶(例如蛋白酪氨酸磷酸酶非受体2型(PTPN2)和/或蛋白酪氨酸磷酸酶非受体1型(PTPN1))并可用于治疗有利地响应于PTPN1或PTPN2抑制剂治疗的相关疾病、病症和病况(例如癌症或代谢疾病)的化合物、组合物和方法。

CN 119365452 A

1.一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体：



式（I），

其中：

环A为杂环烷基或杂芳基；

每个R^1独立地为氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R^{1a}取代；

或同一原子上的两个R^1一起形成氧代；

或同一个碳上的两个R^1一起形成环烷基或杂环烷基；各自任选地被一个或多个R取代；

或不同原子上的两个R^1一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；各自任选地被一个或多个R取代；

每个R^{1a}独立地为氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代；

或同一原子上的两个R^{1a}一起形成氧代；

n为0-11；

L为-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-NR^2-、-$[C(R^3)_2]_m$-、-O$[C(R^3)_2]_m$-、-$NR^2[C(R^3)_2]_m$-、-$[C(R^3)_2]_m$O-或-$[C(R^3)_2]_mNR^2$-；

R^2为氢、-C(=O)R^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

每个R^3独立地为氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基；其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代；

或两个R^3一起形成环烷基或杂环烷基；各自任选地被一个或多个R取代；

m为1-4；

每个R^4独立地为氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基；

p为0-2；

W为CR^W或N；

R^W为氢、氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

每个R^a独立地为C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代；

每个R^b独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代；

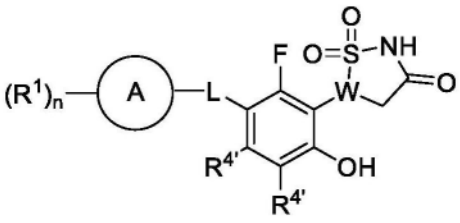
每个R^c和R^d独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代；

或R^c和R^d与其所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基；并且

每个R独立地为卤素、-CN、-OH、$-OC_1$-C_3烷基、$-OC_1$-C_3卤代烷基、$-S(=O)C_1$-C_3烷基、$-S(=O)_2C_1$-C_3烷基、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHC_1$-C_3烷基、$-S(=O)_2N(C_1$-C_3烷基$)_2$、$-NH_2$、$-NHC_1$-C_3烷基、$-N(C_1$-C_3烷基$)_2$、$-C(=O)C_1$-C_3烷基、-C(=O)OH、$-C(=O)OC_1$-C_3烷基、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NHC_1$-C_3烷基、$-C(=O)N(C_1$-C_3烷基$)_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3氘代烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3羟基烷基、C_1-C_3氨基烷基、C_1-C_3杂烷基或C_3-C_6环烷基；

或同一原子上的两个R形成氧代。

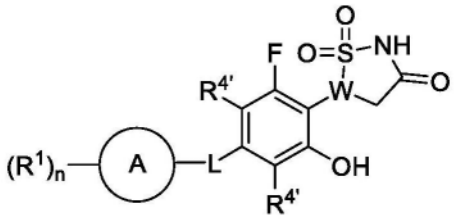
2.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体；其中所述化合物为式(Ia)化合物：



式（Ia）；

其中$R^{4'}$为氢或R^4。

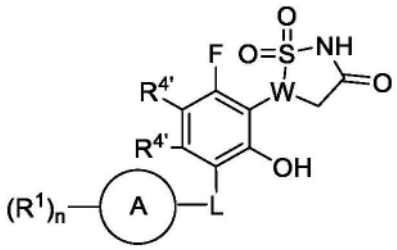
3.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体；其中所述化合物为式(Ib)化合物：



式（Ib）；

其中$R^{4'}$为氢或R^4。

4.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中所述化合物为式(Ic)化合物:



式（Ic）；

其中$R^{4'}$为氢或R^4。

5.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中环A为杂环烷基。

6.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中环A为单环杂环烷基。

7.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中环A为双环杂环烷基。

8.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中环A为4元至8元杂环烷基。

9.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中环A为5元至8元杂环烷基。

10.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中环A为5元至6元杂环烷基。

11.如权利要求5-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中所述杂环烷基包含1至4个选自O、S和N的杂原子。

12.如权利要求5-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中所述杂环烷基包含1至3个选自O、S和N的杂原子。

13.如权利要求5-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中所述杂环烷基包含1至3个选自O和N的杂原子。

14.如权利要求5-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中所述杂环烷基包含1至2个选自O和N的杂原子。

15.如权利要求5-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中所述杂环烷基包含1至2个为N的杂原子。

16.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中环A为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或氮杂环庚烷基。

17.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中环A为吡咯烷基或哌啶基。

18.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中环A为吡咯烷基。

19.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中环A为哌啶基。

20.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中环A为6-氮杂螺[3.4]辛烷基、7-氮杂螺[3.5]壬烷基、6-氮杂螺[2.5]辛烷基、2-氮杂螺[4.4]壬烷基、8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-氮杂螺[3.4]辛烷基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷基、2-氮杂螺[4.5]癸烷基或2-氮杂螺[3.3]庚烷基。

21.如权利要求1-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中L为-$[C(R^3)_2]_m$-。

22.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^3独立地为氢、氘、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;或两个R^3一起形成环烷基。

23.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^3独立地为氢、氘、卤素、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;或两个R^3一起形成环烷基。

24.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^3独立地为氢、卤素、-OH或C_1-C_6烷基;或两个R^3一起形成环烷基。

25.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^3独立地为氢或C_1-C_6烷基。

26.如权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^3为氢。

27.如权利要求1-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中m为1或2。

28.如权利要求1-27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中m为1。

29.如权利要求1-27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中m为2。

30.如权利要求1-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中L为-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-。

31.如权利要求1-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中L为-CH_2-。

32.如权利要求1-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中L为-CH_2CH_2-。

33.如权利要求1-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中L为-$CH_2CH_2CH_2$-。

34.如权利要求1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^4独立地为氘、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

35.如权利要求1-34中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^4独立地为氘或卤素。

36.如权利要求1-35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中p为0或1。

37.如权利要求1-36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中p为0。

38.如权利要求1-36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中p为1。

39.如权利要求1-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中W为N。

40.如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^1独立地为氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R^{1a}取代。

41.如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^1独立地为氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R^{1a}取代。

42.如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^1独立地为氘、卤素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6杂烷基或环烷基;其中每个烷基和环烷基独立地且任选地被一个或多个R^{1a}取代。

43.如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^1独立地为卤素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6杂烷基或环烷基。

44.如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^1独立地为卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。

45.如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^1独立地为卤素或C_1-C_6烷基。

46.如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^1独立地为C_1-C_6烷基。

47.如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^1独立地为任选地被一个或多个R^{1a}取代的C_1-C_6烷基。

48.如权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^1独立地为C_1-C_6烷基。

49.如权利要求1-48中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^{1a}独立地为氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代。

50.如权利要求1-48中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^{1a}独立地为氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代。

51.如权利要求1-48中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^{1a}独立地为氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

52.如权利要求1-48中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^{1a}独立地为卤素、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

53.如权利要求1-48中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^{1a}独立地为$-NR^cR^d$、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

54.如权利要求1-48中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中每个R^{1a}独立地为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

55.如权利要求1-54中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中n为0-2。

56.如权利要求1-54中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中n为0或1。

57.如权利要求1-54中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中n为0。

58.如权利要求1-54中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体;其中n为1。

59.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中所述化合物选自表1或表2的化合物。

60.一种药物组合物,其包含如权利要求1-59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体和药学上可接受的赋形剂。

61.一种治疗有需要的对象中的癌症的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的如权利要求1-59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

62.一种治疗有需要的对象中的癌症的方法,所述方法包括向所述对象施用如权利要求60所述的药物组合物。

63.如权利要求61或62所述的方法,进一步包括施用附加治疗剂。

64.如权利要求63所述的方法,其中所述附加治疗剂为免疫治疗剂。

65.如权利要求64所述的方法,其中所述免疫治疗剂为抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体或抗CTLA-4抗体。

66.一种治疗有需要的对象中的2型糖尿病的方法,所述方法包括向所述对象施用有效

量的如权利要求1-59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

67.一种治疗有需要的对象中的2型糖尿病的方法,所述方法包括向所述对象施用如权利要求60所述的药物组合物。

68.一种治疗和/或控制有需要的对象中的肥胖症的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的如权利要求1-59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

69.一种治疗和/或控制有需要的对象中的肥胖症的方法,所述方法包括向所述对象施用如权利要求60所述的药物组合物。

70.一种治疗有需要的对象中的代谢疾病的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的如权利要求1-59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

71.一种治疗有需要的对象中的代谢疾病的方法,所述方法包括向所述对象施用如权利要求60所述的药物组合物。

蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂及其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2022年4月14日提交的美国临时申请序列号63/331,073和2023年2月23日提交的美国临时申请序列号63/486,559的权益;这些申请在此通过引用而整体并入。

背景技术

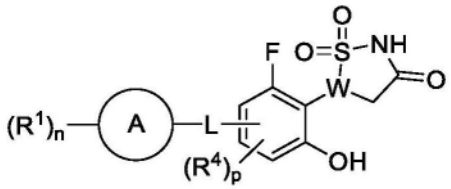
[0003] 靶向免疫逃避机制的癌症免疫疗法方案(包括检查点阻断(例如PD-1/PD-L1和CTLA-4阻断抗体))已被证实可有效治疗多种癌症,从而显著改善难以用常规疗法治疗的一些群体的结果。然而,不完全临床反应和固有或后天抗性的发展会继续限制可能受益于检查点阻断的患者群体。

[0004] 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体2型(PTPN2)也称为T细胞蛋白酪氨酸磷酸酶(TC-PTP),其为磷酸-酪氨酸特异性磷酸酶的1类子家族的细胞内成员,所述磷酸-酪氨酸特异性磷酸酶通过将磷酸基团从酪氨酸底物中移除来控制多个细胞调节过程。PTPN2普遍地表达,但在造血细胞和胎盘细胞中表达最高。在人类中,通过两个剪接变体的存在而在转录后控制PTPN2表达,所述两个剪接变体为:45kDa形式,其在剪接接合处的C端上游处含有核定位信号;和48kDa典型形式,其具有C端ER滞留基序。45kDa同种型可以在某些细胞应激条件下被动地输注至细胞溶胶中。这两种同种型共有N端磷酸-酪氨酸磷酸酶催化结构域。PTPN2负调节非受体酪氨酸激酶(例如JAK1、JAK3)、受体酪氨酸激酶(例如INSR、EGFR、CSF1R、PDGFR)、转录因子(例如STAT1、STAT3、STAT5a/b)和Src家族激酶(例如Fyn、Lck)的信号传导。作为JAK-STAT路径的关键负调节剂,PTPN2的作用是通过细胞因子受体(包括IFNγ)直接调节信号传导。PTPN2催化结构域与PTPN1(也称为PTP1B)共有74%序列同源性,且共有类似的酶促动力学。来自在小鼠B16F10可移植肿瘤模型中使用CRISPR/Cas9基因组编辑进行的体内功能丧失基因筛选的数据显示,肿瘤细胞中Ptpn2基因的缺失改善了对GM-CSF分泌疫苗(GVAX)加PD-1检查点阻断的免疫疗法方案的响应。PTPN2的丧失通过增强IFNγ介导的对抗原呈递和生长抑制的作用而使肿瘤对免疫疗法敏感。相同筛选也揭示了已知涉及免疫逃避的基因(包括PD-L1和CD47)也在免疫疗法选择性压力下耗尽,而涉及IFNγ信号传导路径的基因(包括IFNGR、JAK1和STAT1)则富集。这些观察表明了增强IFNγ感测和信号传导的治疗策略在增强癌症免疫疗法方案的功效中的推定作用。

[0005] 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体1型(PTPN1)也称为蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP1B),其已被证明在胰岛素和瘦素信号传导中起关键作用并且是用于下调胰岛素和瘦素受体信号传导路径两者的主要机制。缺乏PTP1B的动物具有改善的葡萄糖调节和脂质谱且当以高脂饮食对待时对体重增加具有抗性。因此,预期PTP1B抑制剂可用于治疗2型糖尿病、肥胖症和代谢综合征。

发明内容

[0006] 本文公开了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体:

[0007] 

式（I），

[0008] 其中：

[0009] 环A为杂环烷基或杂芳基；

[0010] 每个R^1独立地为氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R^{1a}取代；

[0011] 或同一原子上的两个R^1一起形成氧代；

[0012] 或同一个碳上的两个R^1一起形成环烷基或杂环烷基；各自任选地被一个或多个R取代；

[0013] 或不同原子上的两个R^1一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；各自任选地被一个或多个R取代；

[0014] 每个R^{1a}独立地为氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代；

[0015] 或同一原子上的两个R^{1a}一起形成氧代；

[0016] n为0-11；

[0017] L为-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-NR^2-、-$[C(R^3)_2]_m$-、-O$[C(R^3)_2]_m$-、-$NR^2[C(R^3)_2]_m$-、-$[C(R^3)_2]_m$O-或-$[C(R^3)_2]_m$$NR^2$-；

[0018] R^2为氢、-C(=O)R^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0019] 每个R^3独立地为氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基；其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代；

[0020] 或两个R^3一起形成环烷基或杂环烷基；各自任选地被一个或多个R取代；

[0021] m为1-4；

[0022] 每个R^4独立地为氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基；

[0023] p为0-2；

[0024] W为CR^W或N；

[0025] R^W为氢、氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0026] 每个R^a独立地为C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代；

[0027] 每个R^b独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代；

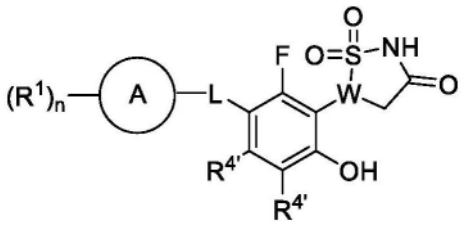
[0028] 每个R^c和R^d独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代；

[0029] 或R^c和R^d与其所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基；并且

[0030] 每个R独立地为卤素、-CN、-OH、$-OC_1$-C_3烷基、$-OC_1$-C_3卤代烷基、$-S(=O)C_1$-C_3烷基、$-S(=O)_2C_1$-C_3烷基、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHC_1$-C_3烷基、$-S(=O)_2N(C_1$-C_3烷基$)_2$、$-NH_2$、$-NHC_1$-C_3烷基、$-N(C_1$-C_3烷基$)_2$、$-C(=O)C_1$-C_3烷基、-C(=O)OH、$-C(=O)OC_1$-C_3烷基、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NHC_1$-C_3烷基、$-C(=O)N(C_1$-C_3烷基$)_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3氘代烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3羟基烷基、C_1-C_3氨基烷基、C_1-C_3杂烷基或C_3-C_6环烷基；

[0031] 或同一原子上的两个R形成氧代。

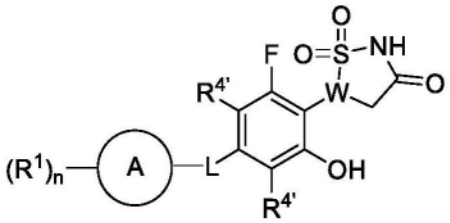
[0032] 在式(I)化合物的一些实施方案中，该化合物为式(Ia)化合物：

[0033] 

式（Ia）；

[0034] 其中$R^{4'}$为氢或R^4。

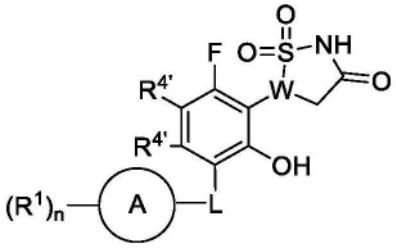
[0035] 在式(I)化合物的一些实施方案中，该化合物为式(Ib)化合物：

[0036] 

式（Ib）；

[0037] 其中$R^{4'}$为氢或R^4。

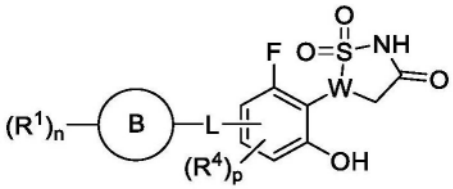
[0038] 在式(I)化合物的一些实施方案中,该化合物为式(Ic)化合物:

[0039] 

式（Ic）；

[0040] 其中$R^{4'}$为氢或R^4。

[0041] 本文还公开了一种式(II)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体:

[0042] 

式（II），

[0043] 其中:

[0044] 环B为环烷基、杂环烷基或杂芳基;

[0045] 每个R^1独立地为氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R^{1a}取代;

[0046] 或同一原子上的两个R^1一起形成氧代;

[0047] 或同一个碳上的两个R^1一起形成环烷基或杂环烷基;各自任选地被一个或多个R取代;

[0048] 或不同原子上的两个R^1一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地被一个或多个R取代;

[0049] 每个R^{1a}独立地为氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC$

(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代;

[0050] 或同一原子上的两个R^{1a}一起形成氧代;

[0051] n为1-11;

[0052] L为-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-NR^2-、-[C(R^3)$_2$]$_m$-、-NR^2S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$$NR^2$-、-$NR^2$C(=O)-、-C(=O)$NR^2$-、-O[C($R^3$)$_2$]$_m$-、-$NR^2$[C($R^3$)$_2$]$_m$-、-[C($R^3$)$_2$]$_m$O-或-[C($R^3$)$_2$]$_m$$NR^2$-;

[0053] R^2为氢、-C(=O)R^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0054] 每个R^3独立地为氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代;

[0055] 或两个R^3一起形成环烷基或杂环烷基;各自任选地被一个或多个R取代;

[0056] m为1-4;

[0057] 每个R^4独立地为氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;

[0058] p为0-2;

[0059] W为CR^W或N;

[0060] R^W为氢、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2$$NR^cR^d$、-$NR^cR^d$、-C(=O)$R^a$、-C(=O)$OR^b$、-C(=O)$NR^cR^d$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$卤代烷基、$C_1$-$C_6$氘代烷基、$C_1$-$C_6$羟基烷基、$C_1$-$C_6$氨基烷基、$C_1$-$C_6$杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0061] 每个R^a独立地为C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代;

[0062] 每个R^b独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代;

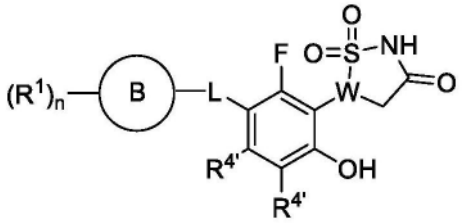
[0063] 每个R^c和R^d独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代;

[0064] 或R^c和R^d与其所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;并且

[0065] 每个R独立地为卤素、-CN、-OH、-OC_1-C_3烷基、-OC_1-C_3卤代烷基、-S(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2NHC_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2N(C_1$-C_3烷基)$_2$、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-N(C_1-C_3烷基)$_2$、-C(=O)C_1-C_3烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_3烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_1-C_3烷基、-C(=O)N(C_1-C_3烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3氘代烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3羟基烷基、C_1-C_3氨基烷基、C_1-C_3杂烷基或C_3-C_6环烷基；

[0066] 或同一原子上的两个R形成氧代。

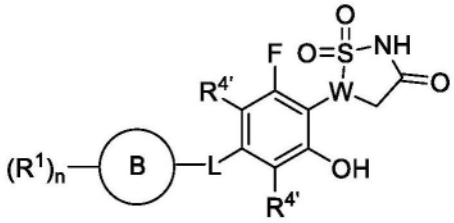
[0067] 在式(II)化合物的一些实施方案中,该化合物为式(IIa)化合物：

[0068] 

式（IIa）；

[0069] 其中$R^{4'}$为氢或R^4。

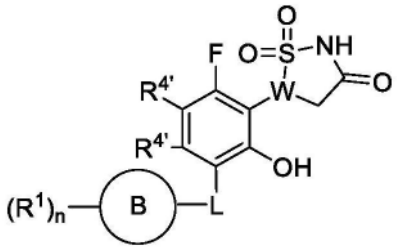
[0070] 在式(II)化合物的一些实施方案中,该化合物为式(IIb)化合物：

[0071] 

式（IIb）；

[0072] 其中$R^{4'}$为氢或R^4。

[0073] 在式(II)化合物的一些实施方案中,该化合物为式(IIc)化合物：

[0074] 

式（IIc）；

[0075] 其中$R^{4'}$为氢或R^4。

[0076] 本文还公开了一种药物组合物,其包含本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体和药学上可接受的赋形剂。

[0077] 本文还公开了一种治疗有需要的对象中的癌症的方法,该方法包括向对象施用有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0078] 本文还公开了一种治疗有需要的对象中的癌症的方法,该方法包括向对象施用本文所公开的药物组合物。

[0079] 在一些实施方案中,该方法进一步包括施用附加治疗剂。在一些实施方案中,附加

治疗剂为免疫治疗剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体或抗CTLA-4抗体。

[0080] 本文还公开了一种治疗有需要的对象中的2型糖尿病的方法,该方法包括向对象施用有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0081] 本文还公开了一种治疗有需要的对象中的2型糖尿病的方法,该方法包括向对象施用本文所公开的药物组合物。

[0082] 本文还公开了一种治疗和/或控制有需要的对象中的肥胖症的方法,该方法包括向对象施用有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0083] 本文还公开了一种治疗和/或控制有需要的对象中的肥胖症的方法,该方法包括向对象施用本文所公开的药物组合物。

[0084] 本文还公开了一种治疗有需要的对象中的代谢疾病的方法,该方法包括向对象施用有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0085] 本文还公开了一种治疗有需要的对象中的代谢疾病的方法,该方法包括向对象施用本文所公开的药物组合物。

[0086] 援引并入

[0087] 本说明书中所提及的所有公开、专利和专利申请均通过引用而并入本文中,其程度如同具体地和单独地指出通过引用而并入每个单独的公开、专利或专利申请。

具体实施方式

[0088] 定义

[0089] 在以下描述中,阐述了某些具体细节,以便提供对各种实施方案的透彻理解。然而,本领域技术人员应理解的是,可以在没有这些细节的情况下实施本发明。在其他情况下,熟知的结构没有被详细展示或描述,以避免不必要地混淆对实施方案的描述。除非上下文另有要求,否则在整个说明书和所附权利要求书中,词语“包含”及其变化形式(诸如“包括”)应以开放、包涵的意义解释,即应视为“包括但不限于”。进一步地,本文中所提供的标题仅为方便起见,且不解释所要求保护的本发明的范围或含义。

[0090] 整个本说明书中提及“一些实施方案”或“实施方案”意指结合实施方案所描述的特定特征、结构或特性被包括在至少一个实施方案中。因此,短语“在一个实施方案中”或“在实施方案中”在整个本说明书中各个位置出现未必均是指代同一实施方案。另外,可以在一个或多个实施方案中以任何合适的方式组合特定特征、结构或特性。此外,除非上下文另有明确规定,否则如本说明书和所附权利要求书中所使用,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指示物。还应注意的是,除非上下文另有明确规定,否则术语“或”通常以其包括“和/或”的意义而被采用。

[0091] 除非另有指示,否则如本文所使用,下列术语具有以下含义:

[0092] “氧代”是指=O。

[0093] “羧基”是指-COOH。

[0094] “氰基”是指-CN。

[0095] “烷基”是指具有一个至约十个碳原子,更优选地为一个至六个碳原子的直链或支

链饱和烃单价基团。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基和己基，以及更长的烷基基团，诸如庚基、辛基等。不论何时出现在本文中，诸如“C_1-C_6烷基”或“C_{1-6}烷基”等数值范围意指烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成，但本定义也涵盖了未指定数值范围的术语“烷基”的存在。在一些实施方案中，烷基为C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，烷基为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，烷基为C_{1-5}烷基。在一些实施方案中，烷基为C_{1-4}烷基。在一些实施方案中，烷基为C_{1-3}烷基。除非说明书中另有具体说明，否则烷基基团可以任选地例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，烷基任选地被氧代、卤素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中，烷基任选地被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，烷基任选地被卤素取代。

[0096] “烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键且具有两个至约十个碳原子，更优选地为两个至约六个碳原子的直链或支链烃单价基团。该基团可绕双键呈顺式或反式构象，且应理解为包括这两种异构体。实例包括但不限于乙烯基(-CH=CH_2)、1-丙烯基(-CH_2CH=CH_2)、异丙烯基(-C(CH_3)=CH_2)、丁烯基、1,3-丁二烯基等。不论何时出现在本文中，诸如“C_2-C_6烯基”或“C_{2-6}烯基”等数值范围意指烯基基团可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成，但本定义也涵盖了未指定数值范围的术语“烯基”的存在。除非说明书中另有具体说明，否则烯基基团可以任选地例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，烯基任选地被氧代、卤素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中，烯基任选地被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，烯基任选地被卤素取代。

[0097] “炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键且具有两个至约十个碳原子，更优选地为两个至约六个碳原子的直链或支链烃单价基团。实例包括但不限于乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。不论何时出现在本文中，诸如“C_2-C_6炔基”或“C_{2-6}炔基”等数值范围意指炔基基团可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成，但本定义也涵盖了未指定数值范围的术语“炔基”的存在。除非说明书中另有具体说明，否则炔基基团可以任选地例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，炔基任选地被氧代、卤素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中，炔基任选地被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，炔基任选地被卤素取代。

[0098] “亚烷基”是指直链或支链二价烃链。除非说明书中另有具体说明，否则亚烷基基团可以任选地例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，亚烷基任选地被氧代、卤素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中，亚烷基任选地被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，亚烷基任选地被卤素取代。

[0099] “烷氧基”是指式-OR_a的基团，其中R_a为如所定义的烷基基团。除非说明书中另有具

体说明,否则烷氧基基团可以任选地例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被卤素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被卤素取代。

[0100] “芳基”是指衍生自烃环体系的基团,该基团包含6至30个碳原子和至少一个芳环。芳基基团可为单环、双环、三环或四环环体系,其可包括稠合(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,芳基通过芳环原子键合)或桥接环体系。在一些实施方案中,芳基为6元至10元芳基。在一些实施方案中,芳基为6元芳基(苯基)。芳基基团包括但不限于衍生自以下烃环体系的芳基基团:亚蒽基、亚萘基、亚菲基、蒽、蒽、苯、䓛、荧蒽、芴、不对称引达省、对称引达省、二氢化茚、茚、萘、非那烯、菲、七曜烯(pleiadene)、芘以及苯并[9,10]菲。除非说明书中另有具体说明,否则芳基可以任选地例如被卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素取代。

[0101] “环烷基”是指部分或完全饱和的单环或多环碳环,其可包括稠合(当与芳基或杂芳基环稠合时,环烷基通过非芳环原子键合)或桥接环体系。在一些实施方案中,环烷基为完全饱和的。代表性环烷基包括但不限于具有以下数目的碳原子的环烷基:三个至十五个碳原子(C_3-C_{15}环烷基或C_3-C_{15}环烯基)、三个至十个碳原子(C_3-C_{10}环烷基或C_3-C_{10}环烯基)、三个至八个碳原子(C_3-C_8环烷基或C_3-C_8环烯基)、三个至六个碳原子(C_3-C_6环烷基或C_3-C_6环烯基)、三个至五个碳原子(C_3-C_5环烷基或C_3-C_5环烯基)或三个至四个碳原子(C_3-C_4环烷基或C_3-C_4环烯基)。在一些实施方案中,环烷基为3元至10元环烷基或3元至10元环烯基。在一些实施方案中,环烷基为3元至6元环烷基或3元至6元环烯基。在一些实施方案中,环烷基为5元至6元环烷基或5元至6元环烯基。单环环烷基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基以及环辛基。多环环烷基包括例如金刚烷基、降莰基(norbornyl)、十氢萘基、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.3.0]壬烷、顺式-十氢萘、反式-十氢萘、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷和双环[3.3.2]癸烷,以及7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基。部分饱和的环烷基包括例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基以及环辛烯基。除非说明书中另有具体说明,否则环烷基任选地例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被卤素取代。

[0102] “卤代”或“卤素”是指溴代、氯代、氟代或碘代。在一些实施方案中,卤素为氟代或氯代。在一些实施方案中,卤素为氟代。

[0103] “卤代烷基”是指被如上文所定义的一个或多个卤代基团取代的如上文所定义的烷基基团,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。

[0104] “羟基烷基”是指被一个或多个羟基取代的如上文所定义的烷基基团。在一些实施

方案中,烷基被一个羟基取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个或三个羟基取代。羟基烷基包括例如羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基或羟戊基。在一些实施方案中,羟基烷基为羟甲基。

[0105] “氨基烷基”是指被一个或多个胺取代的如上文所定义的烷基基团。在一些实施方案中,烷基被一个胺取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个或三个胺取代。氨基烷基包括例如氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基或氨基戊基。在一些实施方案中,氨基烷基为氨基甲基。

[0106] “氘代烷基”是指被一个或多个氘取代的如上文所定义的烷基基团。在一些实施方案中,烷基被一个氘取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个或三个氘取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个、三个、四个、五个或六个氘取代。氘代烷基包括例如CD_3、CH_2D、CHD_2、CH_2CD_3、CD_2CD_3、$CHDCD_3$、CH_2CH_2D或CH_2CHD_2。在一些实施方案中,氘代烷基为CD_3。

[0107] “杂烷基”是指其中烷基的一个或多个骨架原子选自除碳以外的例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其组合的原子的烷基基团。杂烷基在杂烷基的碳原子处与分子的其余部分连接。在一个方面,杂烷基为C_1-C_6杂烷基,其中杂烷基包含1至6个碳原子和一个或多个除碳以外的原子,例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其组合,其中杂烷基在杂烷基的碳原子处与分子的其余部分连接。此类杂烷基的实例为例如-CH_2OCH_3、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、-$CH(CH_3)OCH_3$、-CH_2NHCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2NHCH_3$或-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$。除非说明书中另有具体说明,否则杂烷基任选地例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被卤素取代。

[0108] “杂环烷基”是指包含2至23个碳原子和1至8个选自氮、氧、磷和硫的杂原子的3元至24元部分或完全饱和环基团。在一些实施方案中,杂环烷基为完全饱和的。在一些实施方案中,杂环烷基包含一至三个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中,杂环烷基包含一至三个选自氮和氧的杂原子。在一些实施方案中,杂环烷基包含一至三个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包含一个或两个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包含一个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包含一个氮和一个氧。除非说明书中另有具体说明,否则杂环烷基基团可为单环、双环、三环或四环环体系,其可包括稠合(当与芳基或杂芳基环稠合时,杂环烷基通过非芳环原子键合)或桥接环体系;且杂环烷基基团中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。代表性杂环烷基包括但不限于具有两个至十五个碳原子(C_2-C_{15}杂环烷基或C_2-C_{15}杂环烯基)、两个至十个碳原子(C_2-C_{10}杂环烷基或C_2-C_{10}杂环烯基)、两个至八个碳原子(C_2-C_8杂环烷基或C_2-C_8杂环烯基)、两个至七个碳原子(C_2-C_7杂环烷基或C_2-C_7杂环烯基)、两个至六个碳原子(C_2-C_6杂环烷基或C_2-C_7杂环烯基)、两个至五个碳原子(C_2-C_5杂环烷基或C_2-C_5杂环烯基)或两个至四个碳原子(C_2-C_4杂环烷基或C_2-C_4杂环烯基)的杂环烷基。此类杂环烷基基团的实例包括但不限于氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、二氧杂环戊烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环

基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、噻吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基、1,1-二氧代-硫代吗啉基、1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基和2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基。术语杂环烷基还包括所有环形式的碳水化合物,包括但不限于单糖、双糖和寡糖。除非另外指出,否则杂环烷基在环中具有2至10个碳。应理解,当提及杂环烷基中的碳原子数时,杂环烷基中的碳原子数与构成杂环烷基(即,杂环烷基环的骨架原子)的原子总数(包括杂原子)不相同。在一些实施方案中,杂环烷基为3元至12元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为3元至10元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为3元至8元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为3元至7元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为3元至6元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为4元至6元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为5元至6元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为3元至12元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基为3元至10元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基为3元至8元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基为3元至7元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基为3元至6元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基为4元至6元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基为5元至6元杂环烯基。除非说明书中另有具体说明,否则杂环烷基可以如下文所述任选地例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被卤素取代。

[0109] “杂芳基”是指包含一至十三个碳原子、一至六个选自氮、氧、磷和硫的杂原子以及至少一个芳环的5元至14元环体系基团。在一些实施方案中,杂芳基包含一至四个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中,杂芳基包含一至三个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中,杂芳基包含一至四个选自氮和氧的杂原子。在一些实施方案中,杂芳基包含一至三个选自氮和氧的杂原子。在一些实施方案中,杂芳基包含一至四个氮。在一些实施方案中,杂芳基包含一至三个氮。在一些实施方案中,杂芳基包含一个或两个氮。在一些实施方案中,杂芳基包含一个氮。杂芳基基团可为单环、双环、三环或四环环体系,其可包括稠合(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,杂芳基通过芳环原子键合)或桥接环体系;且杂芳基基团中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。在一些实施方案中,杂芳基为5元至10元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基为5元至6元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基为6元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基为5元杂芳基。实例包括但不限于氮杂环庚三烯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚二烯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、吲嗪基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂环庚三烯基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧离子基吡啶基、1-氧离子基嘧啶基、1-氧离子基吡嗪

基、1-氧离子基哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹噁啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(thiophenyl/thienyl)。除非说明书中另有具体说明,否则杂芳基可以任选地例如被卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素取代。

[0110] 术语“任选的”或“任选地”意指随后所描述的事件或情形可以发生或可以不发生,并且该描述包括其中该事件或情形发生的情况和其中该事件或情形不发生的情况。例如,“任选地被取代的烷基”意指如上所定义的“烷基”或“被取代的烷基”。进一步地,任选地被取代的基团可以未被取代(例如-CH_2CH_3)、被完全取代(例如-CF_2CF_3)、被单取代(例如-CH_2CH_2F)或在介于被完全取代与被单取代之间的任何水平上被取代(例如,-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-CF_2CH_3、-$CFHCHF_2$等)。关于含有一个或多个取代基的任何基团,本领域技术人员将理解的是,此类基团并不意在引入空间上不切实际和/或合成上不可行的任何取代或取代模式(例如,被取代的烷基包括任选地被取代的环烷基基团,而任选地被取代的环烷基基团又被定义为包括任选地被取代的烷基基团,可能无穷无尽)。因此,所描述的任何取代基一般都应理解为具有约1,000道尔顿(更通常而言为多达约500道尔顿)的最大分子量。

[0111] 术语“一个或多个”在指代任选的取代基时意指对象基团任选地被一个、两个、三个或四个取代基取代。在一些实施方案中,对象基团任选地被一个、两个或三个取代基取代。在一些实施方案中,对象基团任选地被一个或两个取代基取代。在一些实施方案中,对象基团任选地被一个取代基取代。在一些实施方案中,对象基团任选地被两个取代基取代。

[0112] “有效量”或“治疗有效量”是指作为单剂量或作为剂量系列的一部分而施用给哺乳动物对象的化合物的量,该量有效地产生所需治疗效果。

[0113] 个体(例如哺乳动物,诸如人类)或细胞的“治疗”是用于试图更改个体或细胞的天然病程的任何类型的干预。在一些实施方案中,治疗包括在病理学事件开始或与病原体接触之后施用药物组合物,并包括稳定病况(例如病况不恶化)或缓解病况。

[0114] “协同作用”或“协同”是指组合效果,该组合效果大于相同剂量下各组分单独的效果的叠加。

[0115] 如本文中所使用,术语“PTPN2介导的病症或疾病”或者“与PTPN2相关的疾病或病症”意指已知PTPN2或其突变体在其中起作用的任何疾病或其他损害性病况。因此,在一些实施方案中,该方法涉及治疗已知PTPN2或其突变体在其中起作用的一种或多种疾病或减轻其严重程度。

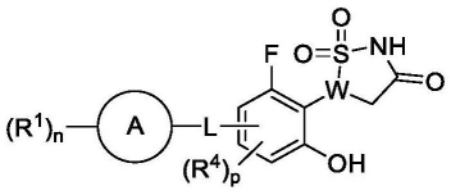
[0116] 如本文中所使用,术语“PTPN1介导的病症或疾病”或者“与PTPN1相关的疾病或病症”意指已知PTPN1或其突变体在其中起作用的任何疾病或其他损害性病况。因此,在一些实施方案中,该方法涉及治疗已知PTPN1或其突变体在其中起作用的一种或多种疾病或减轻其严重程度。

[0117] 化合物

[0118] 本文描述了式(I)和式(II)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构

体,其为PTPN1/PTPN2双重抑制剂。

[0119] 本文公开了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体:

[0120] 

式(I),

[0121] 其中:

[0122] 环A为杂环烷基或杂芳基;

[0123] 每个R^1独立地为氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R^{1a}取代;

[0124] 或同一原子上的两个R^1一起形成氧代;

[0125] 或同一个碳上的两个R^1一起形成环烷基或杂环烷基;各自任选地被一个或多个R取代;

[0126] 或不同原子上的两个R^1一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地被一个或多个R取代;

[0127] 每个R^{1a}独立地为氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代;

[0128] 或同一原子上的两个R^{1a}一起形成氧代;

[0129] n为0-11;

[0130] L为-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-NR^2-、-$[C(R^3)_2]_m$-、-NR^2S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2NR^2$-、-NR^2C(=O)-、-C(=O)NR^2-、-O$[C(R^3)_2]_m$-、-$NR^2[C(R^3)_2]_m$-、-$[C(R^3)_2]_m$O-或-$[C(R^3)_2]_mNR^2$-;

[0131] R^2为氢、-C(=O)R^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0132] 每个R^3独立地为氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代;

[0133] 或两个R^3一起形成环烷基或杂环烷基;各自任选地被一个或多个R取代;

[0134] m为1-4;

[0135] 每个R^4独立地为氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基；

[0136] p为0-2；

[0137] W为CR^W或N；

[0138] R^W为氢、氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0139] 每个R^a独立地为C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代；

[0140] 每个R^b独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代；

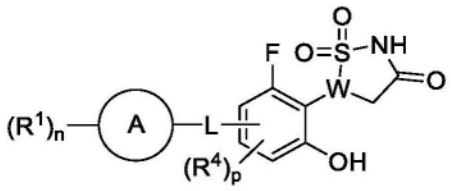
[0141] 每个R^c和R^d独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代；

[0142] 或R^c和R^d与其所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基；并且

[0143] 每个R独立地为卤素、-CN、-OH、$-OC_1$-C_3烷基、$-OC_1$-C_3卤代烷基、$-S(=O)C_1$-C_3烷基、$-S(=O)_2C_1$-C_3烷基、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHC_1$-C_3烷基、$-S(=O)_2N(C_1$-C_3烷基$)_2$、$-NH_2$、$-NHC_1$-C_3烷基、$-N(C_1$-C_3烷基$)_2$、$-C(=O)C_1$-C_3烷基、-C(=O)OH、$-C(=O)OC_1$-C_3烷基、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NHC_1$-C_3烷基、$-C(=O)N(C_1$-C_3烷基$)_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3氘代烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3羟基烷基、C_1-C_3氨基烷基、C_1-C_3杂烷基或C_3-C_6环烷基；

[0144] 或同一原子上的两个R形成氧代。

[0145] 本文公开了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体：

[0146] 

式（I），

[0147] 其中：

[0148] 环A为杂环烷基或杂芳基；

[0149] 每个R^1独立地为氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、-OC(=O)

NR^cR^d、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R^{1a}取代;

[0150] 或同一原子上的两个R^1一起形成氧代;

[0151] 或同一个碳上的两个R^1一起形成环烷基或杂环烷基;各自任选地被一个或多个R取代;

[0152] 或不同原子上的两个R^1一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地被一个或多个R取代;

[0153] 每个R^{1a}独立地为氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代;

[0154] 或同一原子上的两个R^{1a}一起形成氧代;

[0155] n为0-11;

[0156] L为-O-、-S-、$-S(=O)-$、$-S(=O)_2-$、$-NR^2-$、$-[C(R^3)_2]_m-$、$-O[C(R^3)_2]_m-$、$-NR^2[C(R^3)_2]_m-$、$-[C(R^3)_2]_mO-$或$-[C(R^3)_2]_mNR^2-$;

[0157] R^2为氢、$-C(=O)R^a$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0158] 每个R^3独立地为氢、氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代;

[0159] 或两个R^3一起形成环烷基或杂环烷基;各自任选地被一个或多个R取代;

[0160] m为1-4;

[0161] 每个R^4独立地为氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;

[0162] p为0-2;

[0163] W为CR^W或N;

[0164] R^W为氢、氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0165] 每个R^a独立地为C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代;

[0166] 每个R^b独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代;

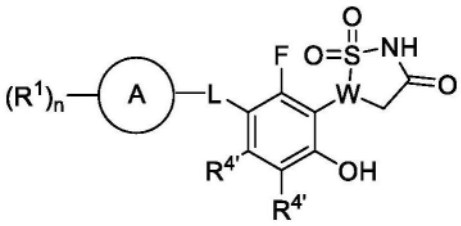
[0167] 每个R^c和R^d独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代;

[0168] 或R^c和R^d与其所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;并且

[0169] 每个R独立地为卤素、-CN、-OH、-OC_1-C_3烷基、-OC_1-C_3卤代烷基、-S(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2NHC_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2N(C_1$-C_3烷基)$_2$、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-N(C_1-C_3烷基)$_2$、-C(=O)C_1-C_3烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_3烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_1-C_3烷基、-C(=O)N(C_1-C_3烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3氘代烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3羟基烷基、C_1-C_3氨基烷基、C_1-C_3杂烷基或C_3-C_6环烷基;

[0170] 或同一原子上的两个R形成氧代。

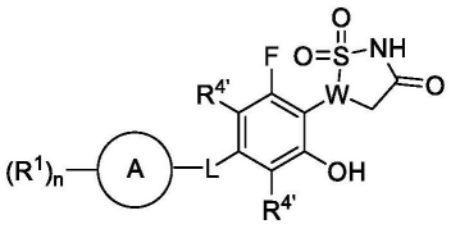
[0171] 在式(I)化合物的一些实施方案中,该化合物为式(Ia)化合物:

[0172] 

式(Ia);

[0173] 其中$R^{4'}$为氢或R^4。

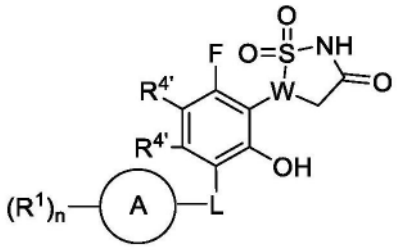
[0174] 在式(I)化合物的一些实施方案中,该化合物为式(Ib)化合物:

[0175] 

式(Ib);

[0176] 其中$R^{4'}$为氢或R^4。

[0177] 在式(I)化合物的一些实施方案中,该化合物为式(Ic)化合物:

[0178] 

式（Ic）；

[0179] 其中$R^{4'}$为氢或R^4。

[0180] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为N连接的杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为C连接的杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为4元至8元杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为5元至8元杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为5元至6元杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为5元杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为6元杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为包含1至4个选自O、S和N的杂原子的杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为包含1至3个选自O、S和N的杂原子的杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为包含1至3个选自O和N的杂原子的杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为包含1至2个选自O和N的杂原子的杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为包含1至2个为N的杂原子的杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为包含1个为N的杂原子的杂环烷基。

[0181] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为单环杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或氮杂环庚烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为吡咯烷基或哌啶基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为吡咯烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为哌啶基。

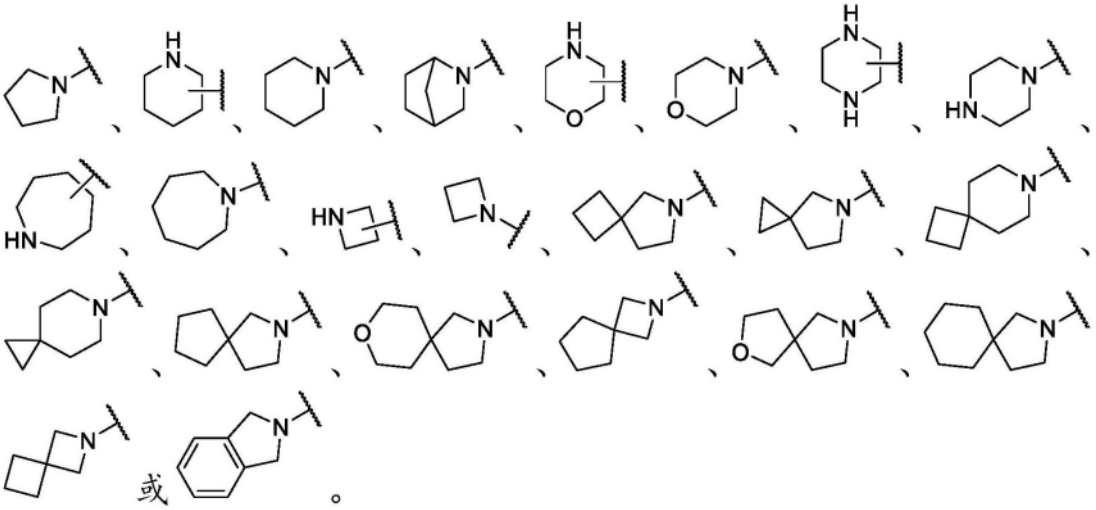
[0182] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为双环杂环烷基。

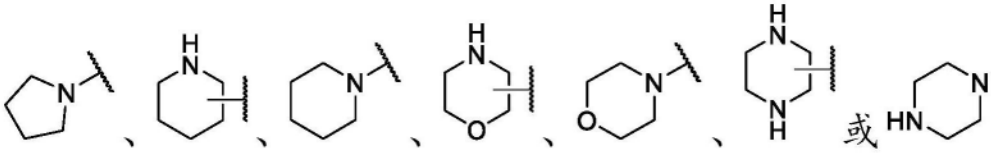
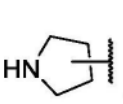
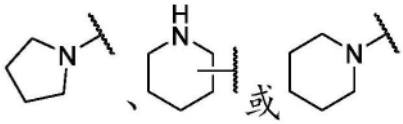
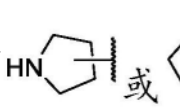
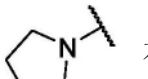
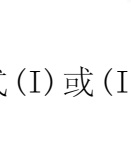
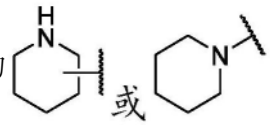
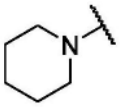
[0183] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为6-氮杂螺[3.4]辛烷基、7-氮杂螺[3.5]壬烷基、6-氮杂螺[2.5]辛烷基、2-氮杂螺[4.4]壬烷基、8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-氮杂螺[3.4]辛烷基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷基、2-氮杂螺[4.5]癸烷基或2-氮杂螺[3.3]庚烷基。

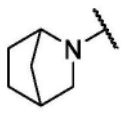
[0184] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为杂芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为5元或6元杂芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为5元杂芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为6元杂芳基。

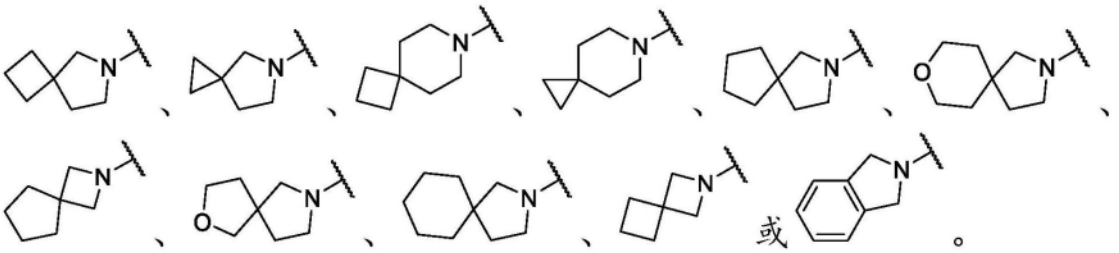
[0185] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为包含1至4个选自O、S和N的杂原子的杂芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为包含1至3个选自O、S和N的杂原子的杂芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为包含1至3个选自O和N的杂原子的杂芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为包含1

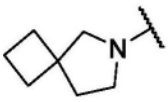
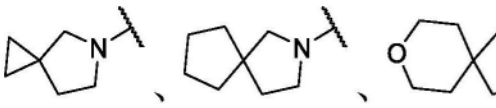
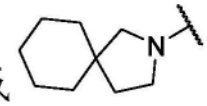
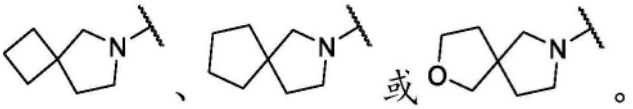
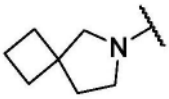
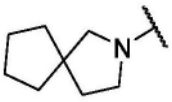
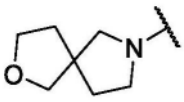
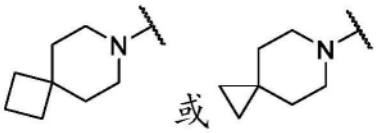
至2个选自O和N的杂原子的杂芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为包含1至2个为N的杂原子的杂芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为包含1个为N的杂原子的杂芳基。

[0186] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为、或。

[0187] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为、或。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为、。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为。

[0188] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为、



[0189] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为、或。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,环A为。

[0190] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L为-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-NR^2-、-[C(R^3)$_2$]$_m$-、-O[C(R^3)$_2$]$_m$-、-NR^2[C(R^3)$_2$]$_m$-、-[C(R^3)$_2$]$_m$O-或-[C(R^3)$_2$]$_m$NR^2-。

[0191] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L为-[C(R^3)$_2$]$_m$-。

[0192] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{3}独立地为氢、氘、卤素、-OH、C$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$卤代烷基、C$_1$-C$_6$氘代烷基、C$_1$-C$_6$羟基烷基、C$_1$-C$_6$氨基烷基、C$_1$-C$_6$杂烷基、环烷基或杂环烷基;或两个R^{3}一起形成环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{3}独立地为氢、氘、卤素、-OH、C$_1$-C$_6$烷基或C$_1$-C$_6$卤代烷基;或两个R^{3}一起形成环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{3}独立地为氢、卤素、-OH或C$_1$-C$_6$烷基;或两个R^{3}一起形成环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,两个R^{3}一起形成环烷基或杂环烷基;各自任选地被一个或多个R取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,两个R^{3}一起形成任选地被一个或多个R取代的环烷基。

[0193] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{3}独立地为氢、氘、卤素、-OH、C$_1$-C$_6$烷基、C$_1$-C$_6$卤代烷基、C$_1$-C$_6$氘代烷基、C$_1$-C$_6$羟基烷基、C$_1$-C$_6$氨基烷基、C$_1$-C$_6$杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{3}独立地为氢、氘、卤素、-OH、C$_1$-C$_6$烷基或C$_1$-C$_6$卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,

每个R^3独立地为氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^3独立地为氢或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^3为氢。

[0194] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,m为1-3。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,m为1或2。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,m为1。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,m为2。

[0195] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L为$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2-$。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L为$-CH_2-$。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L为$-CH_2CH_2-$。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L为$-CH_2CH_2CH_2-$。

[0196] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L为-O-。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L为-S-、-S(=O)-或$-S(=O)_2-$。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L为$-NR^2-$。

[0197] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L为$-NR^2C(=O)-$或$-C(=O)NR^2-$。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L为$-NR^2S(=O)_2-$或$-S(=O)_2NR^2-$。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L为$-O[C(R^3)_2]_m-$、$-NR^2[C(R^3)_2]_m-$、$-[C(R^3)_2]_mO-$或$-[C(R^3)_2]_mNR^2-$。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L为$-O[C(R^3)_2]_m-$或$-NR^2[C(R^3)_2]_m-$。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,L为$-[C(R^3)_2]_mO-$或$-[C(R^3)_2]_mNR^2-$。

[0198] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^2为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^2为氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^2为氢或C_1-C_6烷基。

[0199] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^4独立地为氘、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^4独立地为氘或卤素。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^4独立地为卤素。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^4独立地为$-OR^a$或C_1-C_6烷基。

[0200] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,p为0或1。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,p为0。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,p为1。

[0201] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,W为N。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,W为CR^W。

[0202] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^W为氢、氘、卤素或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^W为氢或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^W为氢。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,R^W为C_1-C_6烷基。

[0203] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R^{1a}取代。在式

(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R^{1a}取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为氘、卤素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6杂烷基或环烷基;其中每个烷基和环烷基独立地且任选地被一个或多个R^{1a}取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为卤素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6杂烷基或环烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为卤素或C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为任选地被一个或多个R^{1a}取代的C_1-C_6烷基。

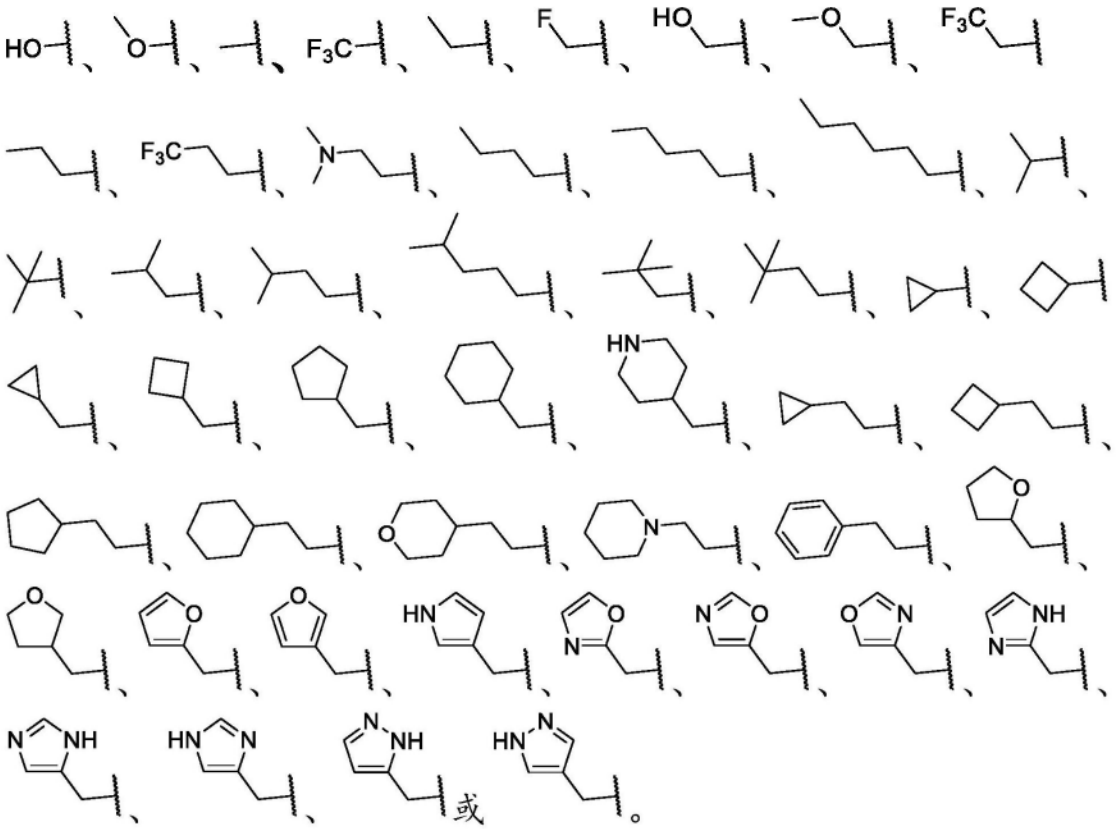
[0204] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R^{1a}取代。

[0205] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R^{1a}取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为氘、卤素、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为C_1-C_6烷基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,同一原子上的两个R^1一起形成氧代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,同一个碳上的两个R^1一起形成环烷基或杂环烷基;各自任选地被一个或多个R取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,不同原子上的两个R^1一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地被一个或多个R取代。

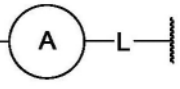
[0206] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在式(I)

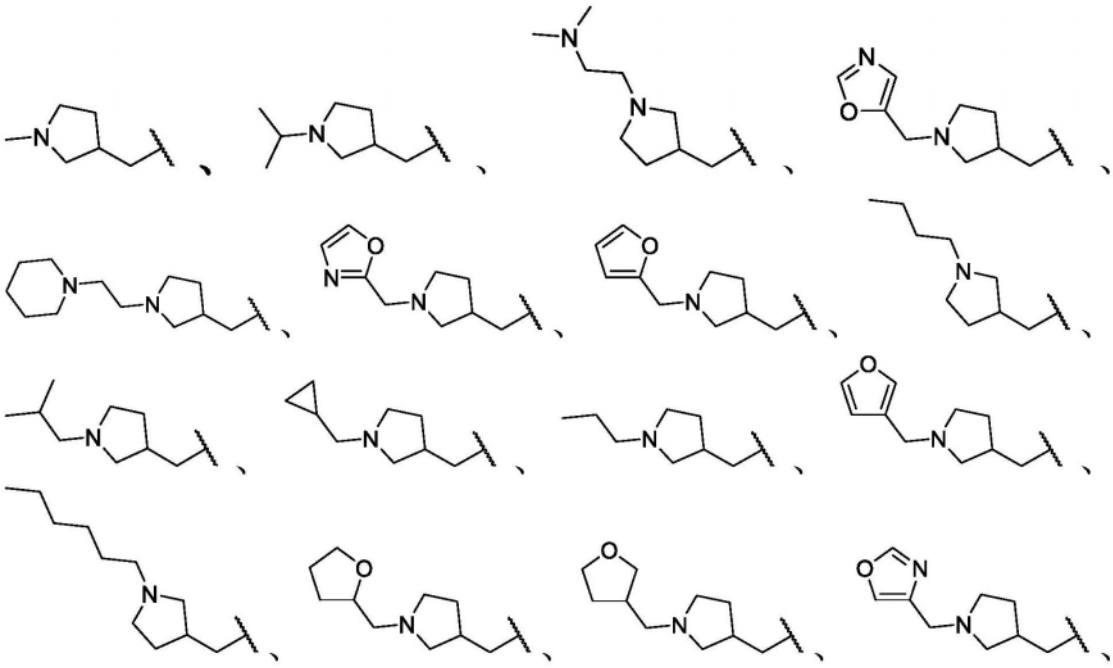
或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为卤素、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为-NR^cR^d、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{1a}独立地为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

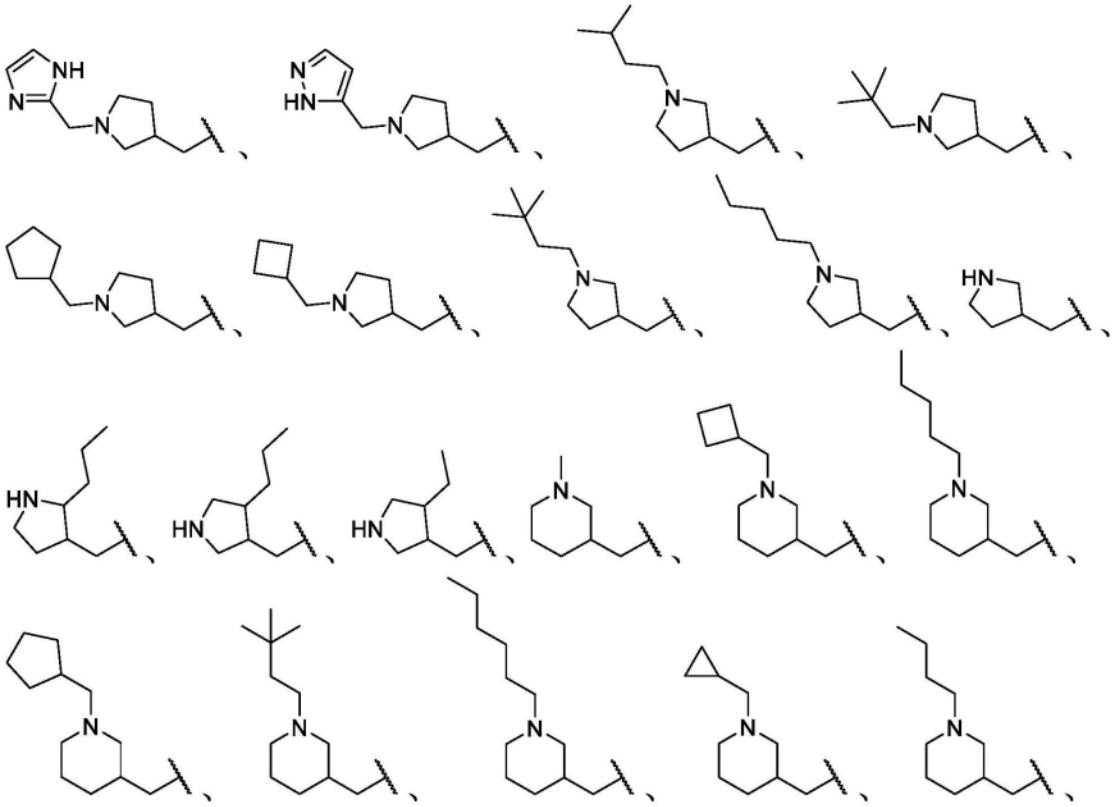
[0207] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为氟代、



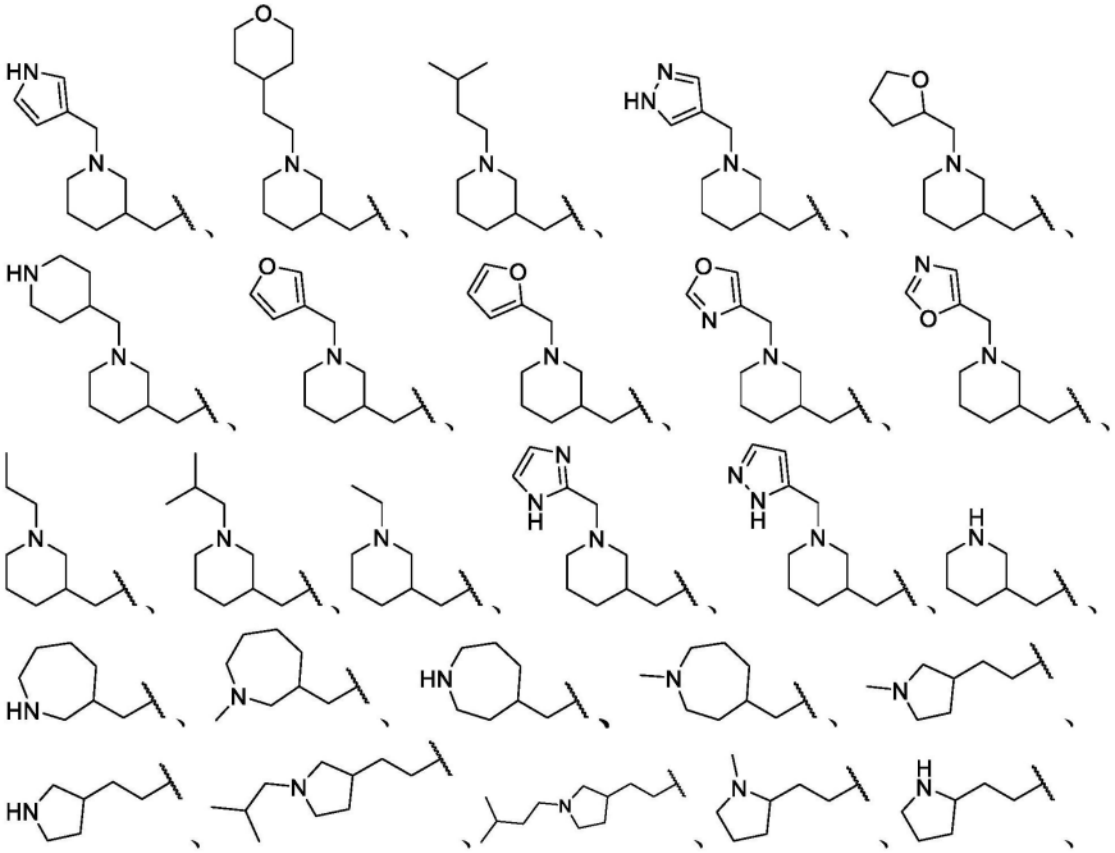
[0208] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为0-8。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为0-7。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为0-6。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为0-5。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为0-4。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为0-3。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为0-2。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为0或1。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为0。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为1-8。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为1-7。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为1-6。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为1-5。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为1-4。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为1-3。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为1或2。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为1。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为2。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为3。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为4。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为5。在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,n为6。

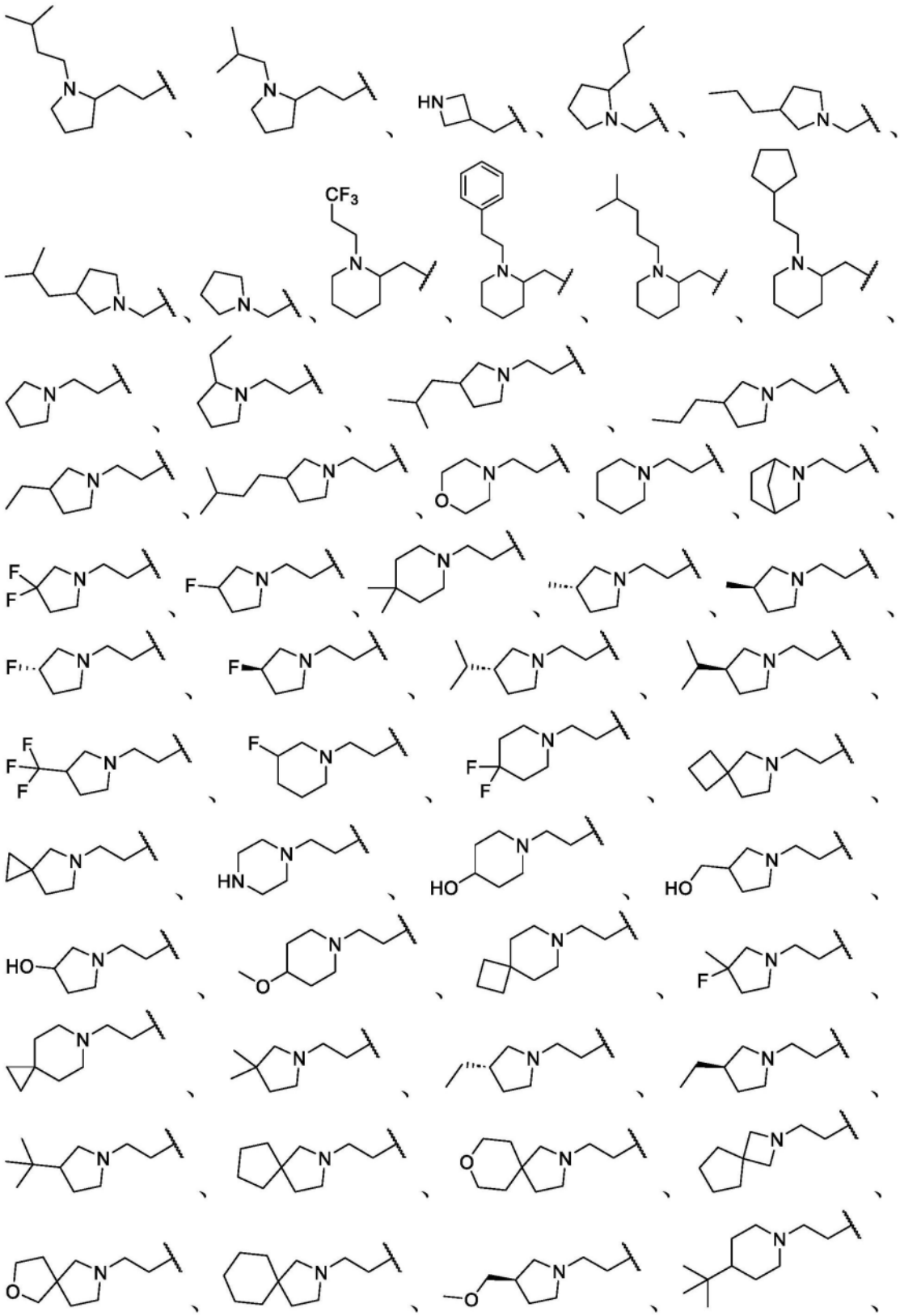
[0209] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中,为

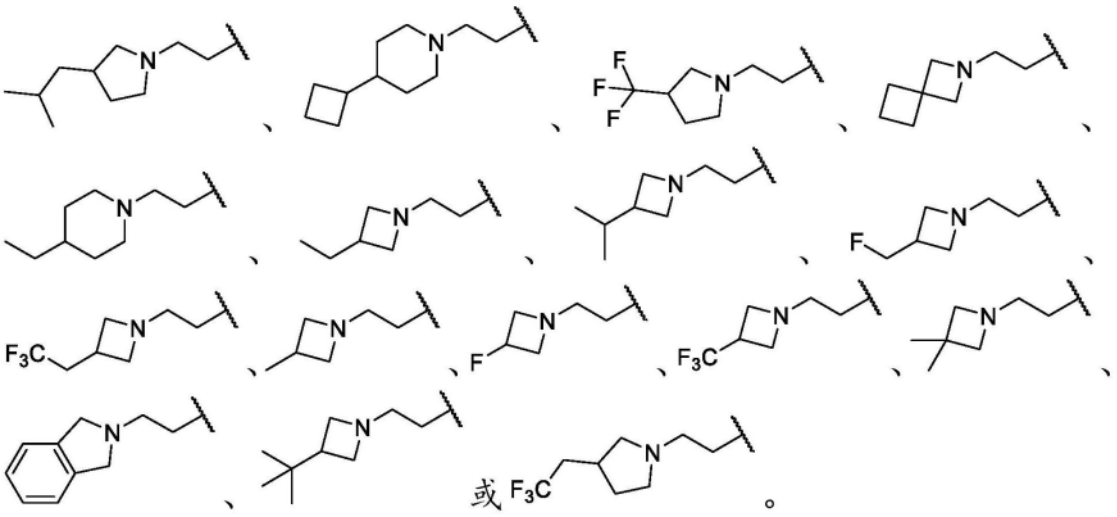




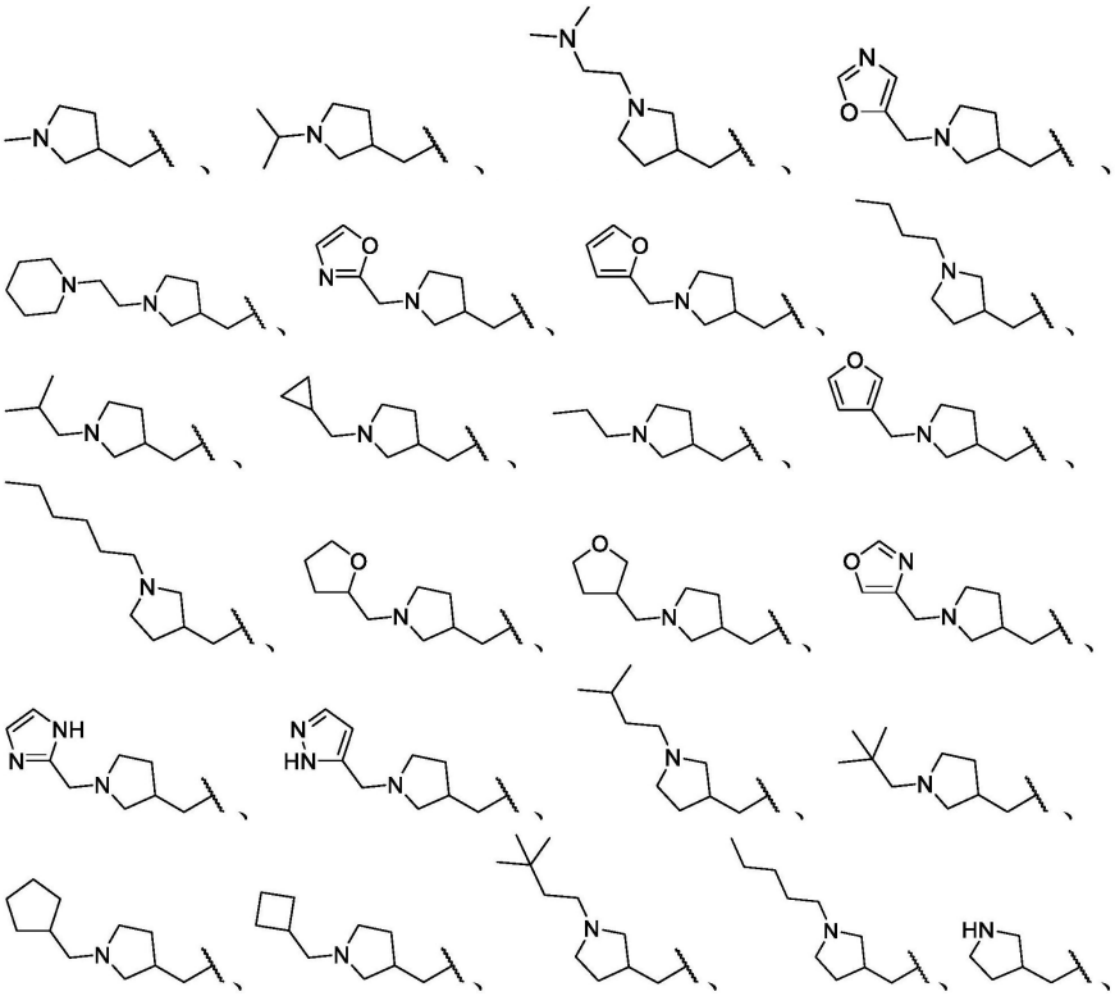
[0210]

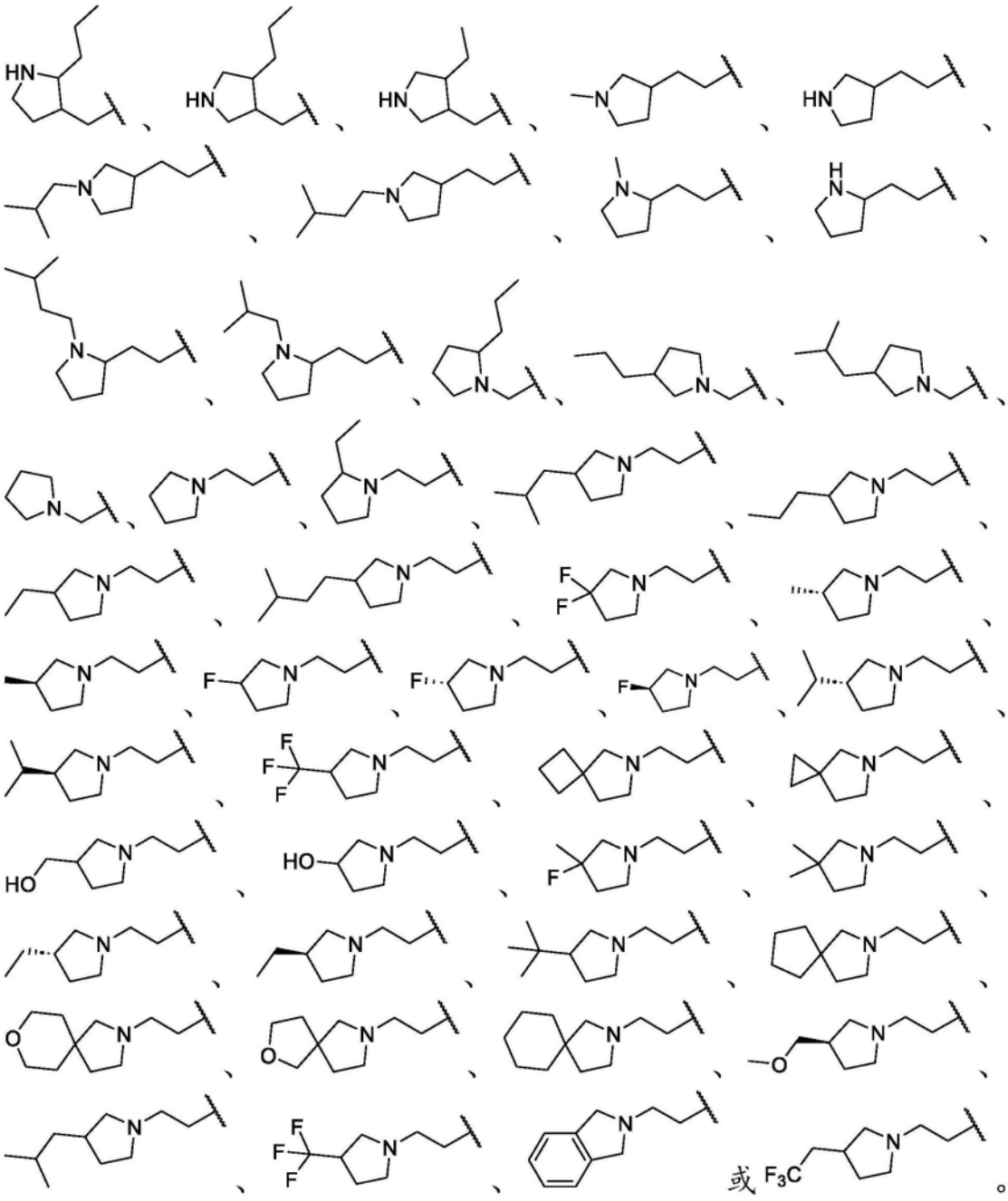


[0211] 

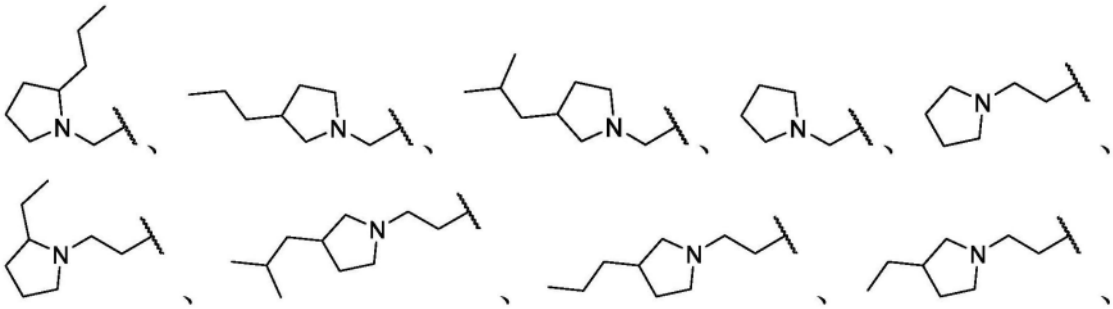


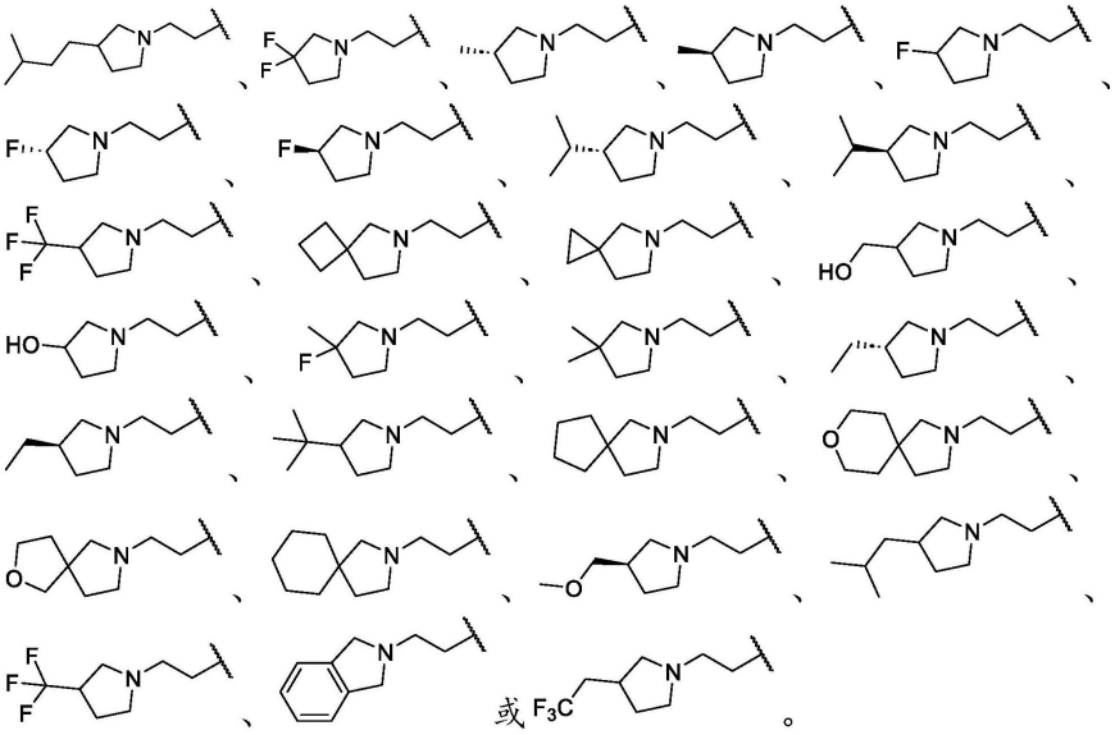
[0212] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，$(R^1)_n$—A—L—为



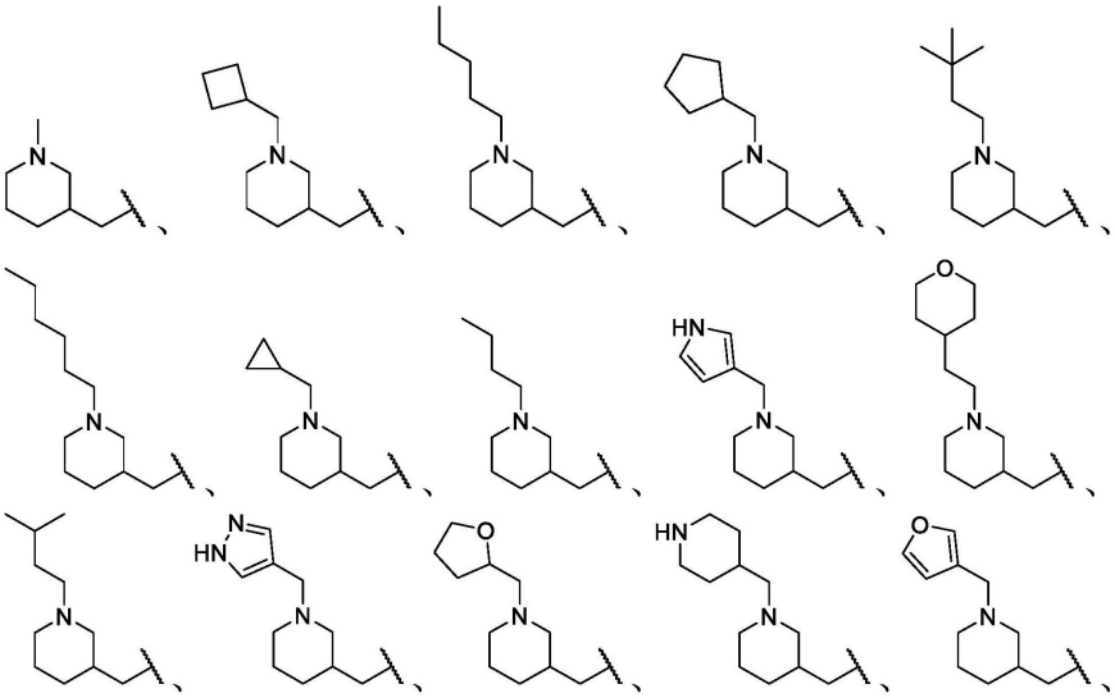
[0213] 

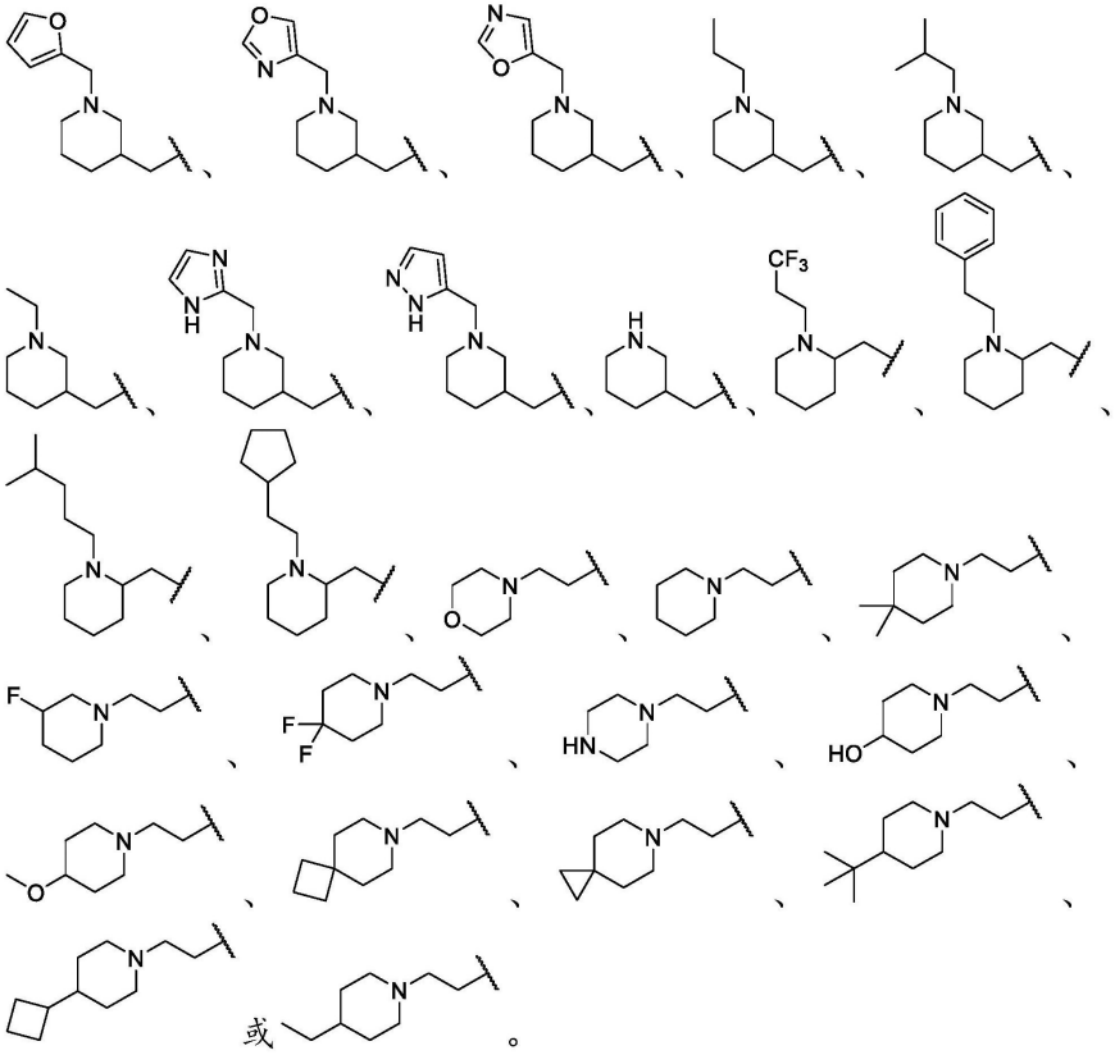
[0214] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，$(R^1)_n$—A—L—为



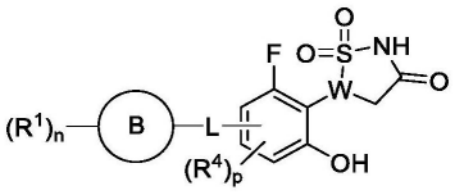


[0215] 在式(I)或(Ia)-(Ic)化合物的一些实施方案中，$(R^1)_n$—A—L—为





[0216] 本文还公开了一种式(II)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体：

[0217] 

式（II），

[0218] 其中：

[0219] 环B为环烷基、杂环烷基或杂芳基；

[0220] 每个R^1独立地为氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)$_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R^{1a}取代；

[0221] 或同一原子上的两个R^1一起形成氧代；

[0222] 或同一个碳上的两个R^1一起形成环烷基或杂环烷基；各自任选地被一个或多个R

取代；

[0223] 或不同原子上的两个R^1一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；各自任选地被一个或多个R取代；

[0224] 每个R^{1a}独立地为氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、$-SR^a$、-S(=O)R^a、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代；

[0225] 或同一原子上的两个R^{1a}一起形成氧代；

[0226] n为1-11；

[0227] L为-O-、-S-、-S(=O)-、$-S(=O)_2-$、$-NR^2-$、$-[C(R^3)_2]_m-$、$-NR^2S(=O)_2-$、$-S(=O)_2NR^2-$、$-NR^2C(=O)-$、-C(=O)NR^2-、$-O[C(R^3)_2]_m-$、$-NR^2[C(R^3)_2]_m-$、$-[C(R^3)_2]_mO-$或$-[C(R^3)_2]_mNR^2-$；

[0228] R^2为氢、-C(=O)R^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0229] 每个R^3独立地为氢、氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基；其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代；

[0230] 或两个R^3一起形成环烷基或杂环烷基；各自任选地被一个或多个R取代；

[0231] m为1-4；

[0232] 每个R^4独立地为氘、卤素、-CN、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基；

[0233] p为0-2；

[0234] W为CR^W或N；

[0235] R^W为氢、氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、-S(=O)R^a、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0236] 每个R^a独立地为C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代；

[0237] 每个R^b独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代；

[0238] 每个R^c和R^d独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C_1-

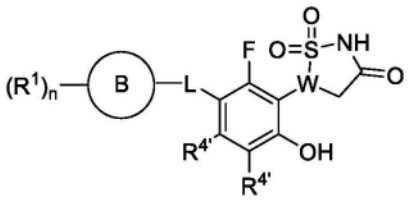
C_6亚烷基(环烷基)、C_1-C_6亚烷基(杂环烷基)、C_1-C_6亚烷基(芳基)或C_1-C_6亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R取代;

[0239] 或R^c和R^d与其所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基;并且

[0240] 每个R独立地为卤素、-CN、-OH、-OC_1-C_3烷基、-OC_1-C_3卤代烷基、-S(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2NHC_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2N(C_1$-C_3烷基)$_2$、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-N(C_1-C_3烷基)$_2$、-C(=O)C_1-C_3烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_3烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_1-C_3烷基、-C(=O)N(C_1-C_3烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3氘代烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3羟基烷基、C_1-C_3氨基烷基、C_1-C_3杂烷基或C_3-C_6环烷基;

[0241] 或同一原子上的两个R形成氧代。

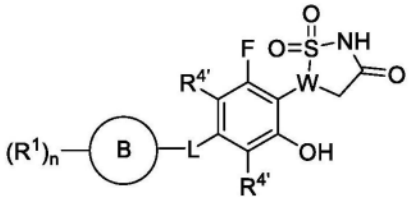
[0242] 在式(II)化合物的一些实施方案中,该化合物为式(IIa)化合物:

[0243] 

式(IIa);

[0244] 其中$R^{4'}$为氢或R^4。

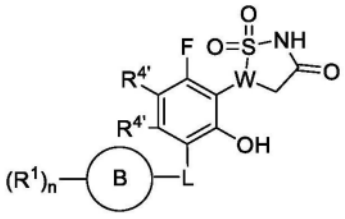
[0245] 在式(II)化合物的一些实施方案中,该化合物为式(IIb)化合物:

[0246] 

式(IIb);

[0247] 其中$R^{4'}$为氢或R^4。

[0248] 在式(II)化合物的一些实施方案中,该化合物为式(IIc)化合物:

[0249] 

式(IIc);

[0250] 其中$R^{4'}$为氢或R^4。

[0251] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为杂环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为4元至8元杂环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为5元至8元杂环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为5元至6元杂环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为5元杂环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为6元杂环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为包含1至4个选自O、S和N的

杂原子的杂环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为包含1至3个选自O、S和N的杂原子的杂环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为包含1至3个选自O和N的杂原子的杂环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为包含1至2个选自O和N的杂原子的杂环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为包含1至2个为N的杂原子的杂环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为包含1个为N的杂原子的杂环烷基。

[0252] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为4元至8元环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为5元至8元环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为5元至6元环烷基。

[0253] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为杂芳基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为5元或6元杂芳基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为5元杂芳基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为6元杂芳基。

[0254] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为包含1至4个选自O、S和N的杂原子的杂芳基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为包含1至3个选自O、S和N的杂原子的杂芳基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为包含1至3个选自O和N的杂原子的杂芳基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为包含1至2个选自O和N的杂原子的杂芳基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为包含1至2个为N的杂原子的杂芳基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,环B为包含1个为N的杂原子的杂芳基。

[0255] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,L为-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-NR^2-、-$[C(R^3)_2]_m$-、-O$[C(R^3)_2]_m$-、-$NR^2[C(R^3)_2]_m$-、-$[C(R^3)_2]_m$O-或-$[C(R^3)_2]_mNR^2$-。

[0256] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,L为-$[C(R^3)_2]_m$-。

[0257] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,L为-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,L为-CH_2-。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,L为-CH_2CH_2-。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,L为-$CH_2CH_2CH_2$-。

[0258] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,L为-O-。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,L为-S-、-S(=O)-或-S(=O)$_2$-。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,L为-NR^2-。

[0259] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,L为-NR^2C(=O)-或-C(=O)NR^2-。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,L为-NR^2S(=O)$_2$-或-S(=O)$_2NR^2$-。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,L为-O$[C(R^3)_2]_m$-、-$NR^2[C(R^3)_2]_m$-、-$[C(R^3)_2]_m$O-或-$[C(R^3)_2]_mNR^2$-。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,L为-O$[C(R^3)_2]_m$-或-$NR^2[C(R^3)_2]_m$-。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,L为-$[C(R^3)_2]_m$O-或-$[C(R^3)_2]_mNR^2$-。

[0260] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^3独立地为氢、氘、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂

烷基、环烷基或杂环烷基;或两个R^3一起形成环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^3独立地为氢、氘、卤素、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;或两个R^3一起形成环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^3独立地为氢、卤素、-OH或C_1-C_6烷基;或两个R^3一起形成环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,两个R^3一起形成环烷基或杂环烷基;各自任选地被一个或多个R取代。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,两个R^3一起形成任选地被一个或多个R取代的环烷基。

[0261] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^3独立地为氢、氘、卤素、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^3独立地为氢、氘、卤素、-OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^3独立地为氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^3独立地为氢或C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^3为氢。

[0262] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,m为1-3。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,m为1或2。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,m为1。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,m为2。

[0263] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,R^2为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,R^2为氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,R^2为氢或C_1-C_6烷基。

[0264] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^4独立地为氘、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^4独立地为氘或卤素。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^4独立地为卤素。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^4独立地为-OR^a或C_1-C_6烷基。

[0265] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,p为0或1。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,p为0。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,p为1。

[0266] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,W为N。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,W为CR^W。

[0267] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,R^W为氢、氘、卤素或C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,R^W为氢或C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,R^W为氢。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,R^W为C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地且任选地被一个或多个R^{1a}取代。

[0268] 在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷

基独立地且任选地被一个或多个R^{1a}取代。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为氘、卤素、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,每个R^1独立地为C_1-C_6烷基。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,同一原子上的两个R^1一起形成氧代。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,同一个碳上的两个R^1一起形成环烷基或杂环烷基;各自任选地被一个或多个R取代。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,不同原子上的两个R^1一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地被一个或多个R取代。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,n为1-8。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,n为1-7。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,n为1-6。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,n为1-5。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,n为1-4。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,n为1-3。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,n为1或2。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,n为1。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,n为2。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,n为3。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,n为4。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,n为5。在式(II)或(IIa)-(IIc)化合物的一些实施方案中,n为6。

[0269] 在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地为C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地为C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地为C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或环烷基;其中每个烷基和环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地为C_1-C_6烷基或环烷基;其中每个烷基和环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地为C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;其中每个烷基独立地且任选地被一个或多个R取代。

[0270] 在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或环烷基;其中每个烷基和环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地为氢、C_1-C_6烷基或环烷基;其中每个烷基和环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地为

氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;其中每个烷基独立地且任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地为氢或为独立地且任选地被一个或多个R取代的C_1-C_6烷基。

[0271] 在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氘代烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基或环烷基;其中每个烷基和环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地为氢、C_1-C_6烷基或环烷基;其中每个烷基和环烷基独立地且任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地为氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;其中每个烷基独立地且任选地被一个或多个R取代。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R^c和R^d独立地为氢或为独立地且任选地被一个或多个R取代的C_1-C_6烷基。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,R^c为环烷基并且R^d为氢。

[0272] 在本文所公开的化合物的一些实施方案中,R^c和R^d与其所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R取代的杂环烷基。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,R^c和R^d与其所连接的原子一起形成杂环烷基。

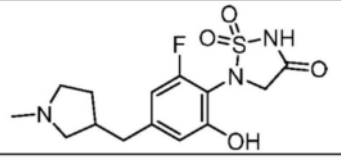
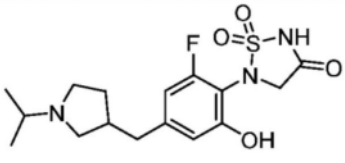
[0273] 在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地为卤素、-CN、-OH、-OC_1-C_3烷基、-OC_1-C_3卤代烷基、NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-$N(C_1$-C_3烷基$)_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3氘代烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3羟基烷基、C_1-C_3氨基烷基、C_1-C_3杂烷基或C_3-C_6环烷基。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地为卤素、-CN、-OH、-OC_1-C_3烷基、-OC_1-C_3卤代烷基、NH_2、C_1-C_3烷基、C_1-C_3氘代烷基或C_1-C_3卤代烷基。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地为卤素、-CN、-OH、-OC_1-C_3烷基、NH_2、C_1-C_3烷基或C_1-C_3卤代烷基。在本文所公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地为卤素、C_1-C_3烷基或C_1-C_3卤代烷基。

[0274] 本文考虑了上文针对各种变数所描述的基团的任何组合。在整个说明书中,本领域技术人员会选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物。

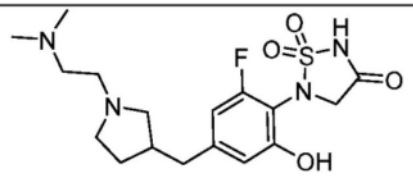
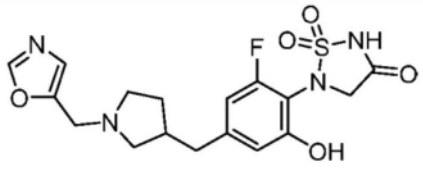
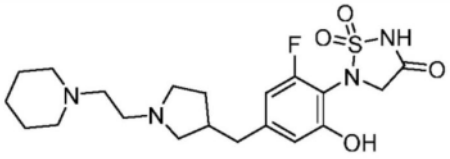
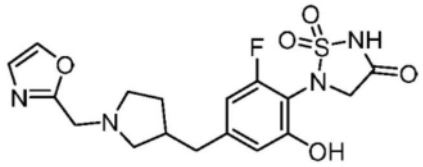
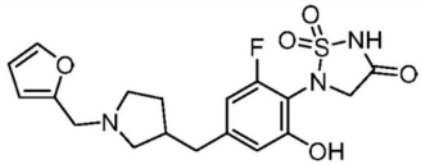
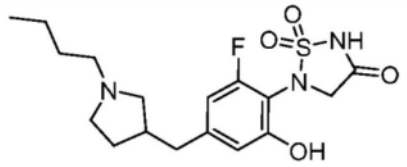
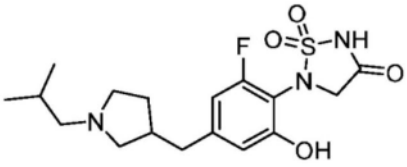
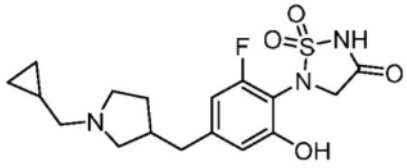
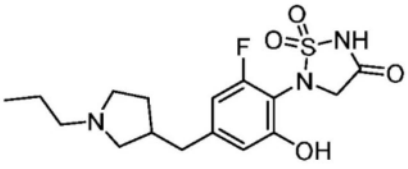
[0275] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物为选自表1的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0276] 表1

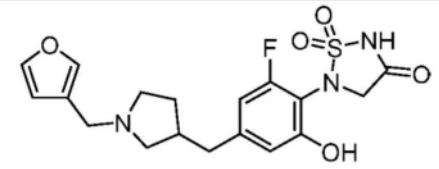
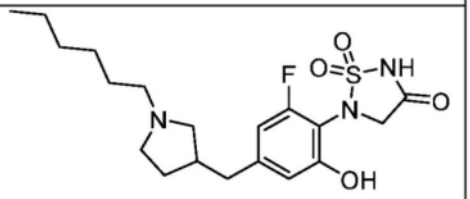
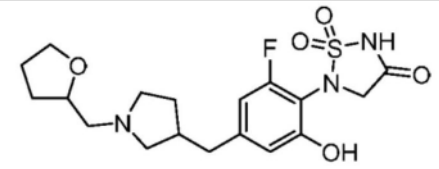
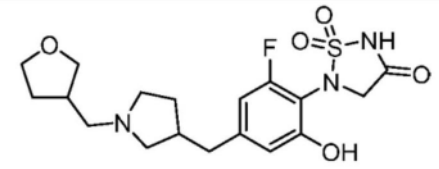
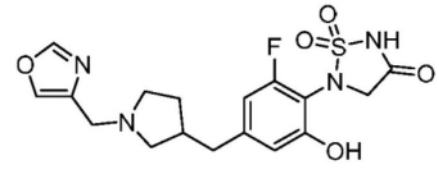
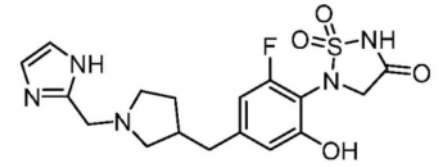
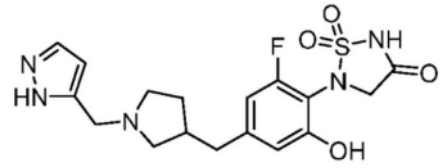
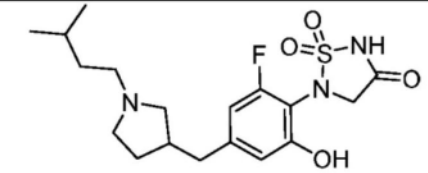
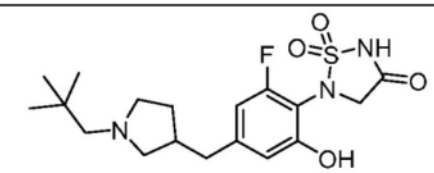
[0277]

实施例	结构
1	
2	

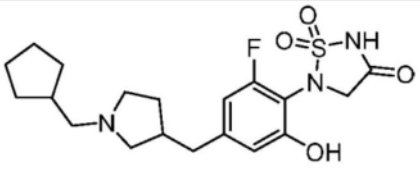
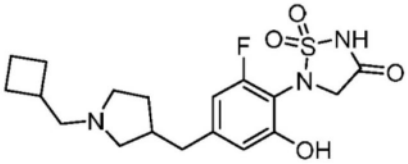
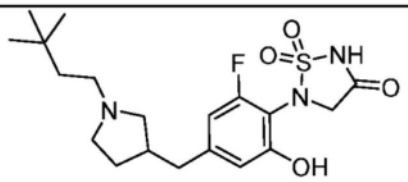
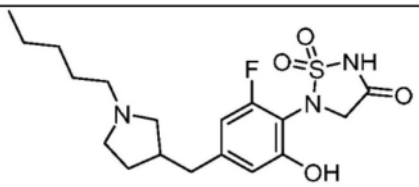
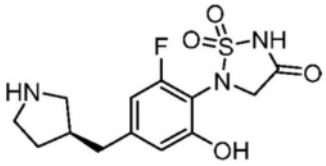
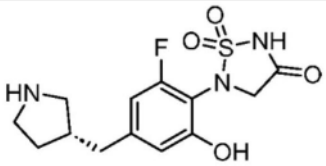
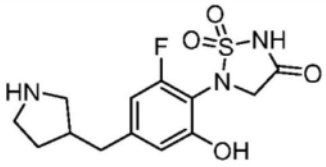
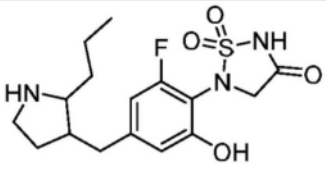
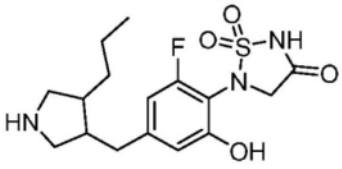
[0278]

实施例	结构
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

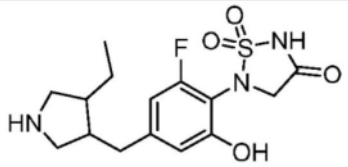
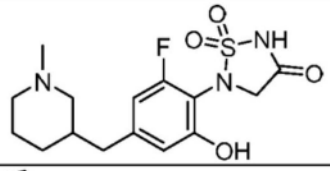
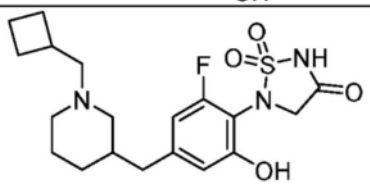
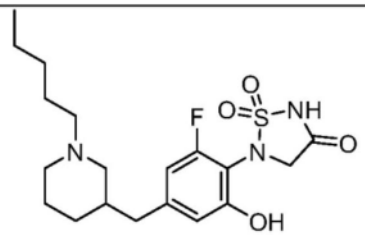
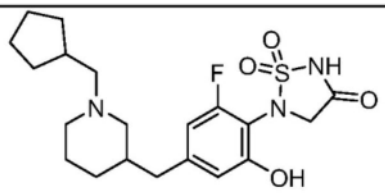
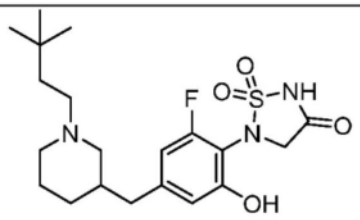
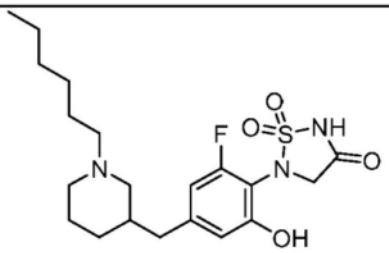
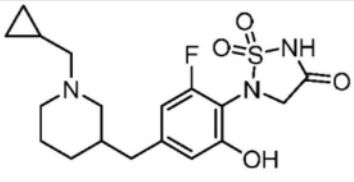
[0279]

实施例	结构
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

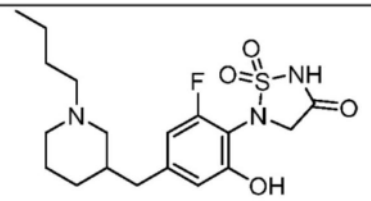
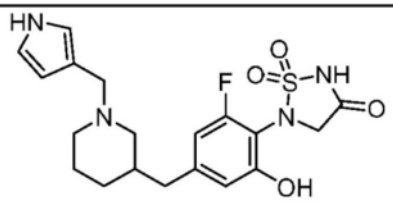
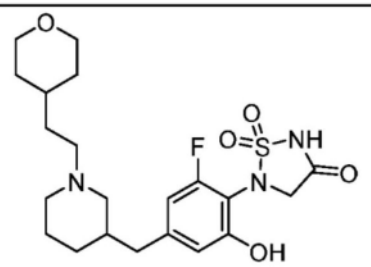
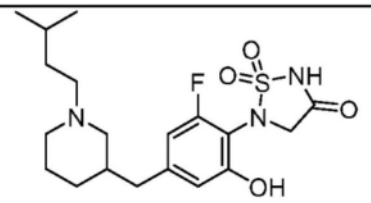
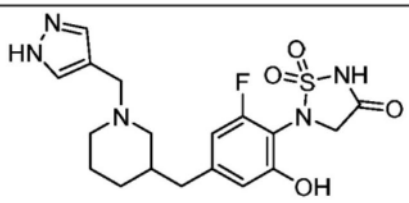
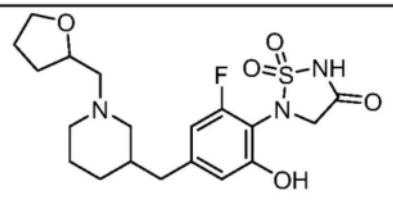
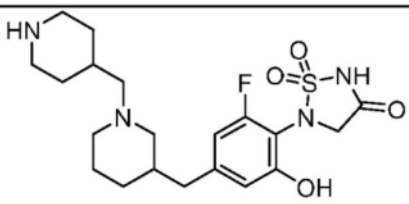
[0280]

实施例	结构
21	
22	
23	
24	
25*	
26*	
27	
28	
29	

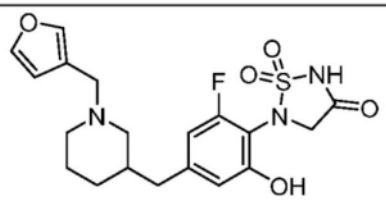
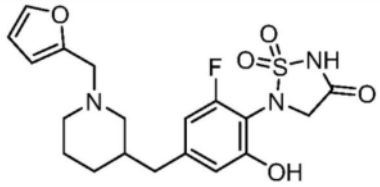
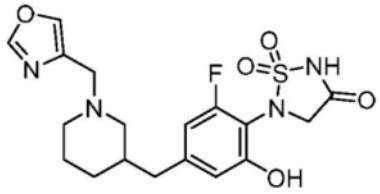
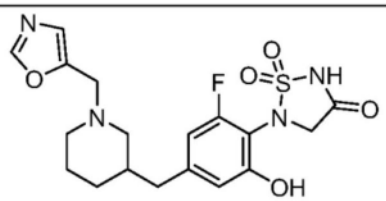
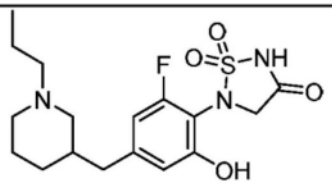
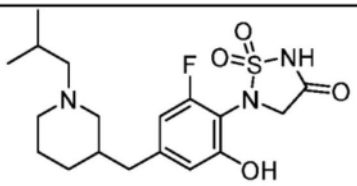
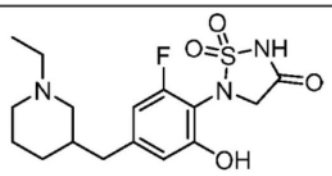
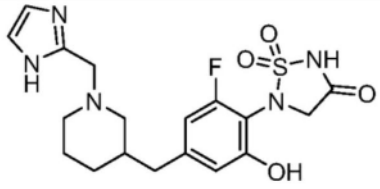
[0281]

实施例	结构
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

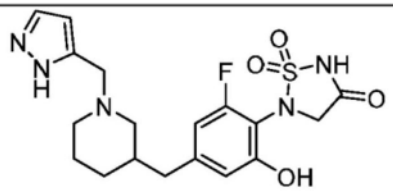
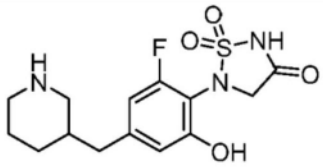
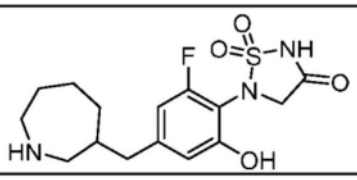
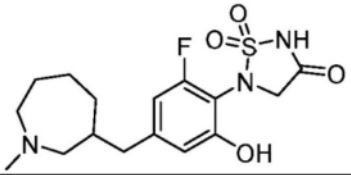
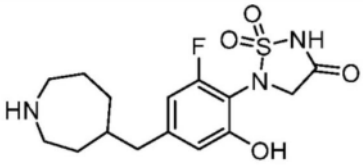
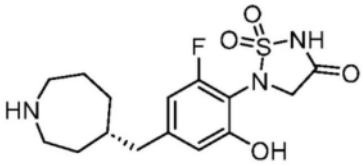
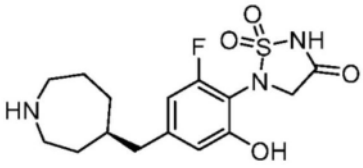
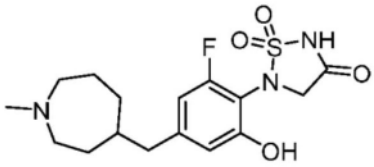
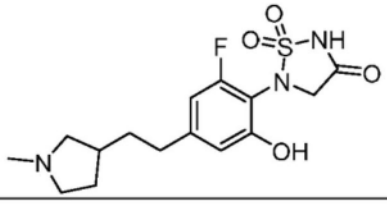
[0282]

实施例	结构
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	

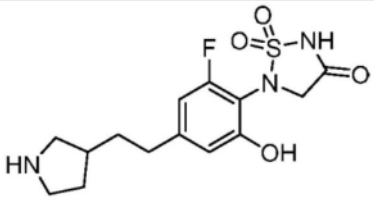
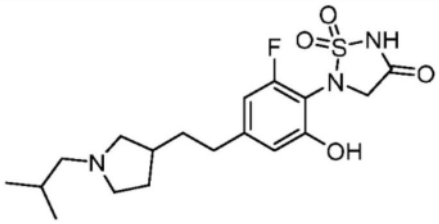
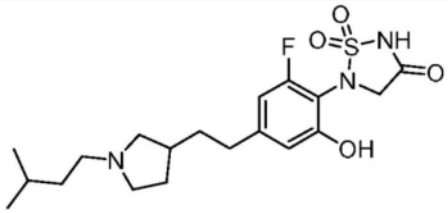
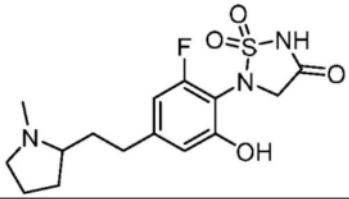
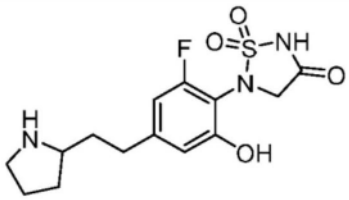
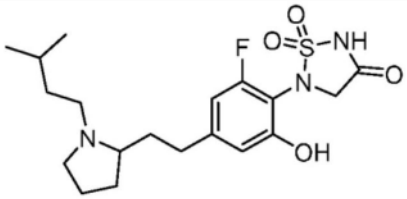
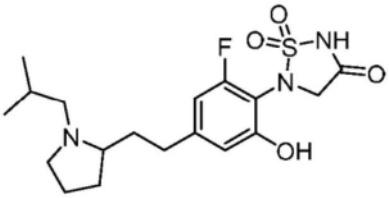
[0283]

实施例	结构
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

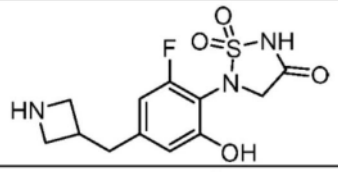
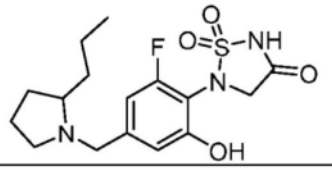
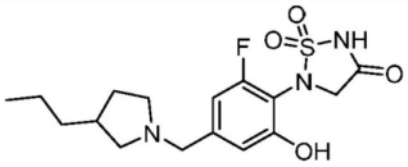
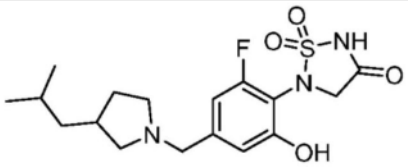
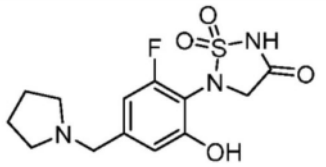
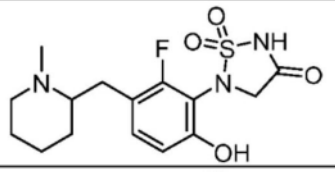
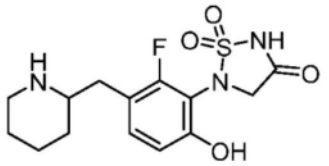
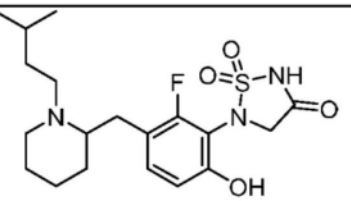
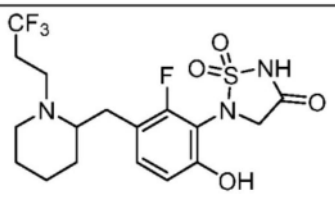
[0284]

实施例	结构
53	
54	
55	
56	
57	
58*	
59*	
60	
61	

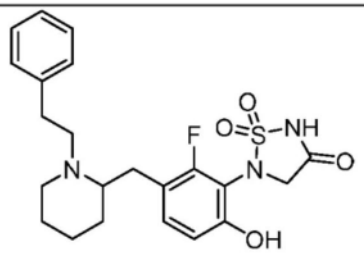
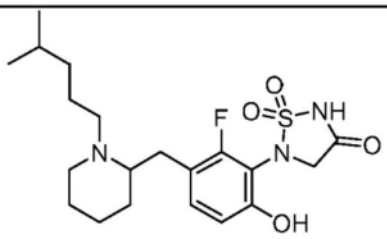
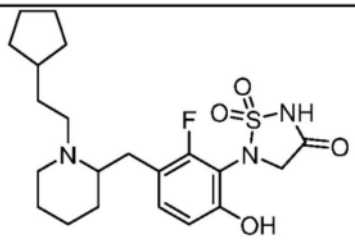
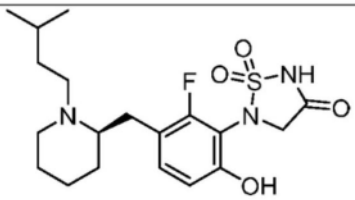
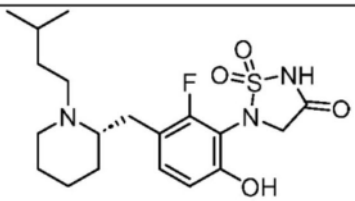
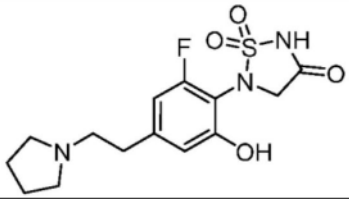
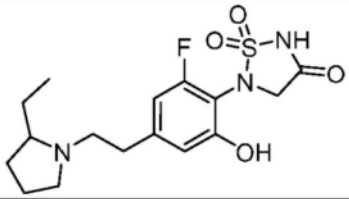
[0285]

实施例	结构
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

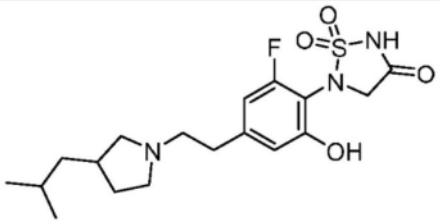
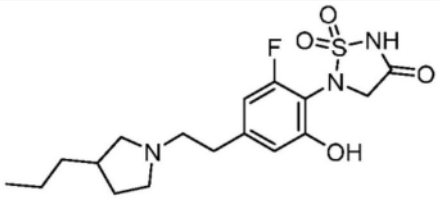
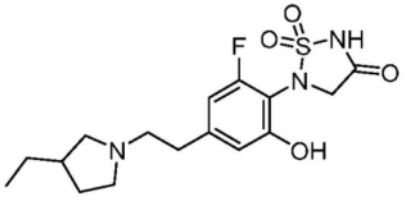
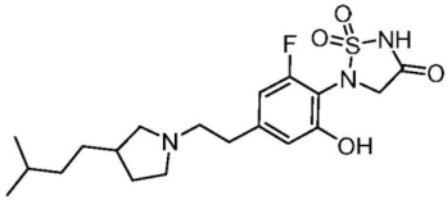
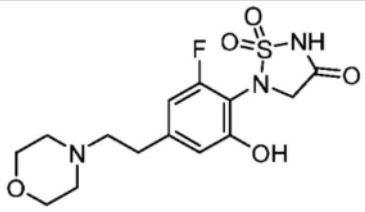
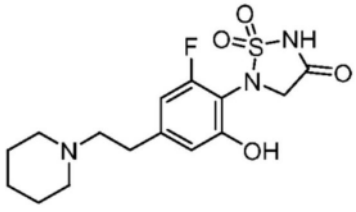
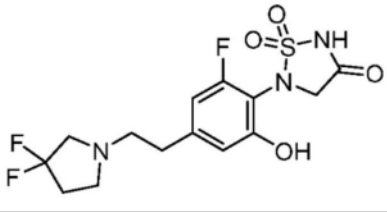
[0286]

实施例	结构
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	

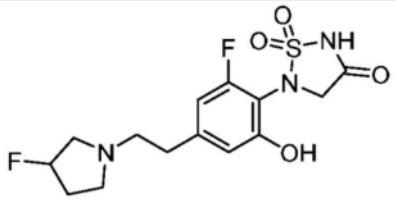
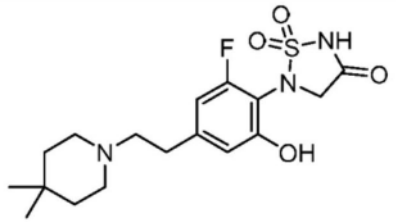
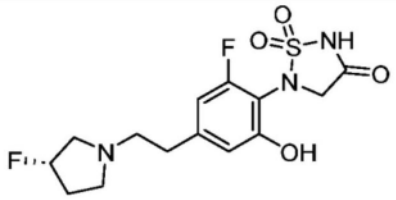
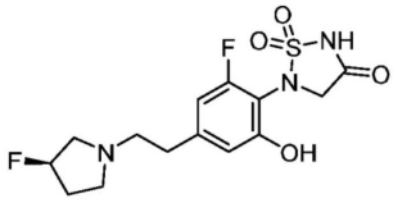
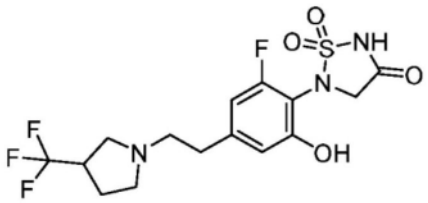
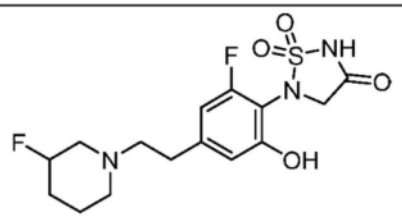
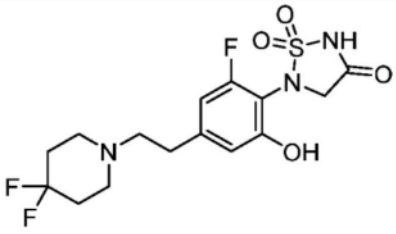
[0287]

实施例	结构
78	
79	
80	
81*	
82*	
83	
84	

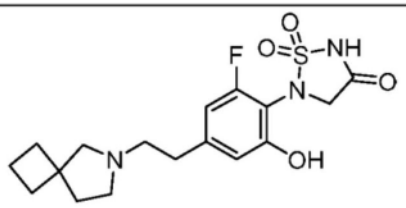
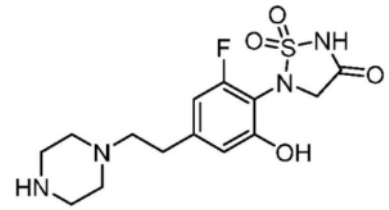
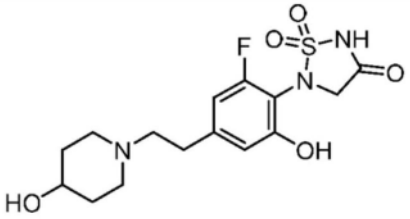
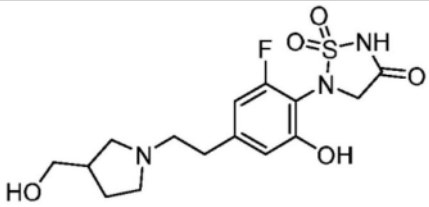
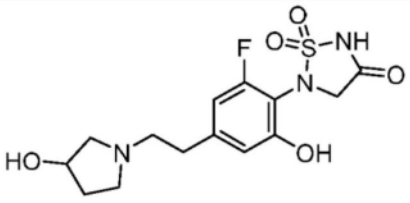
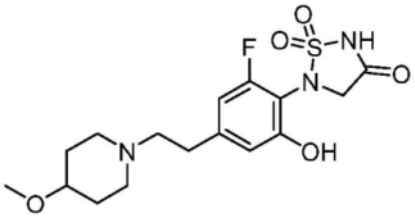
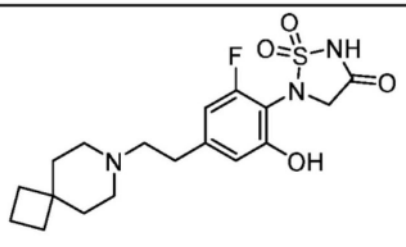
[0288]

实施例	结构
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	

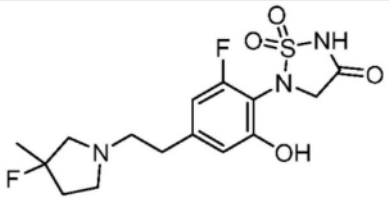
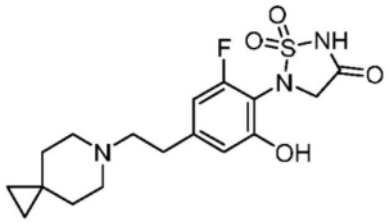
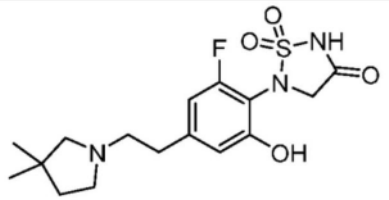
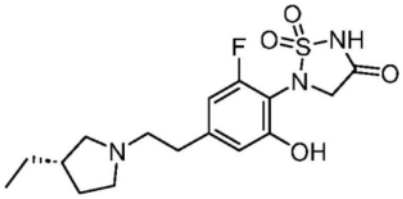
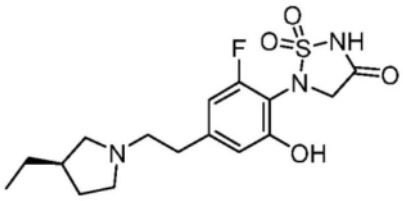
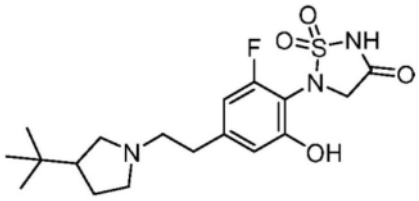
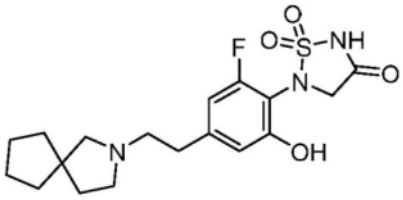
[0289]

实施例	结构
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	

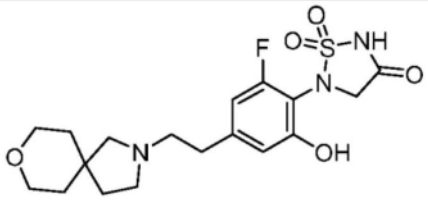
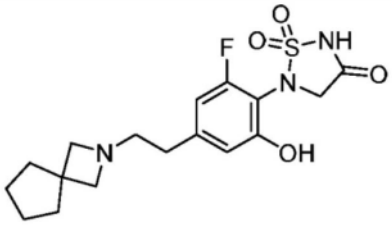
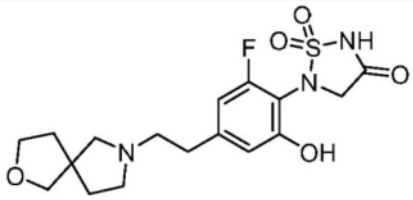
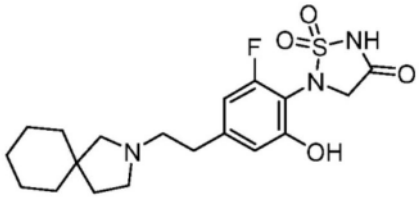
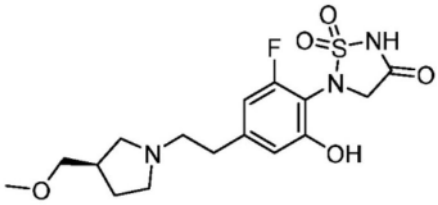
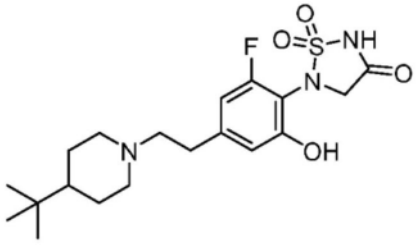
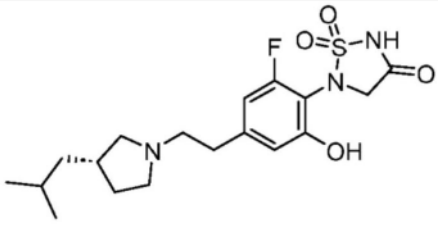
[0290]

实施例	结构
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	

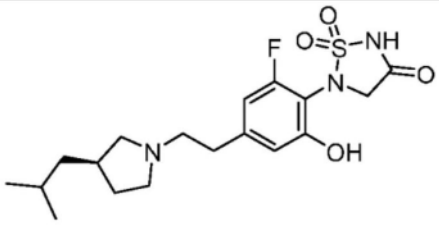
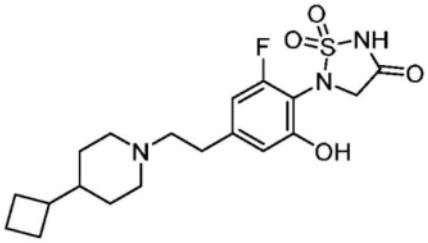
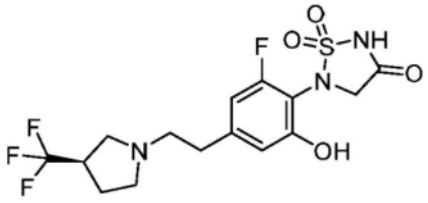
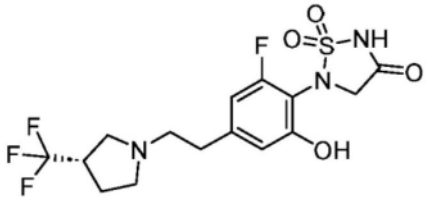
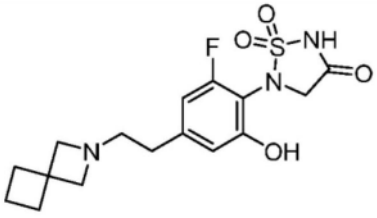
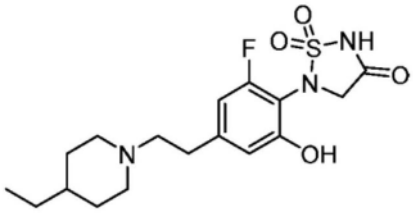
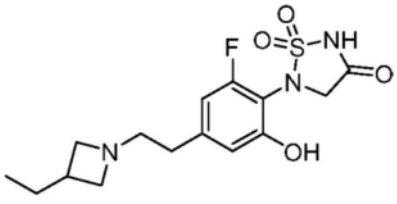
[0291]

实施例	结构
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	

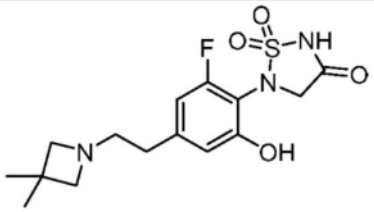
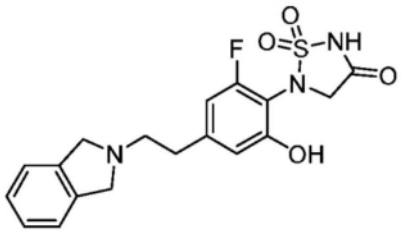
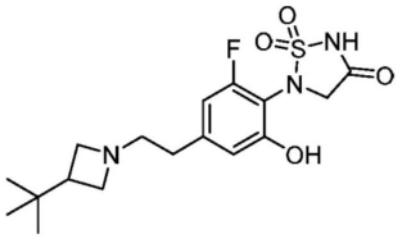
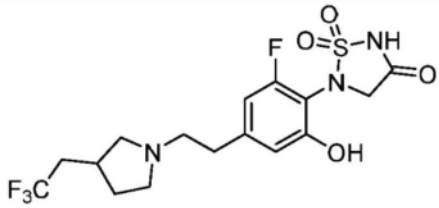
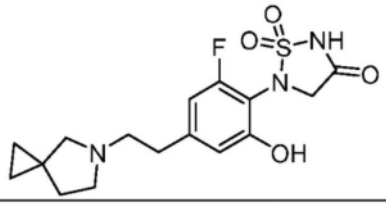
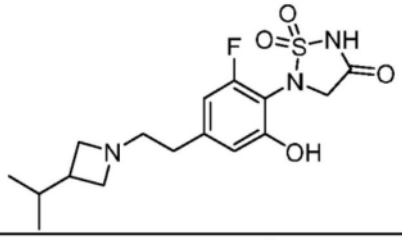
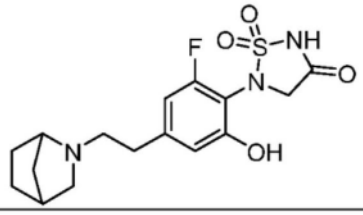
[0292]

实施例	结构
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119*	

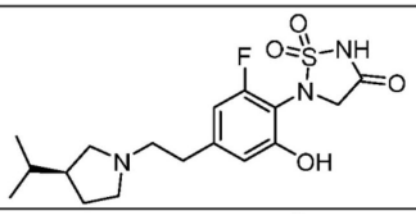
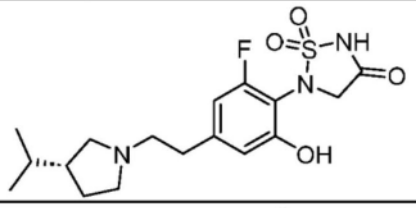
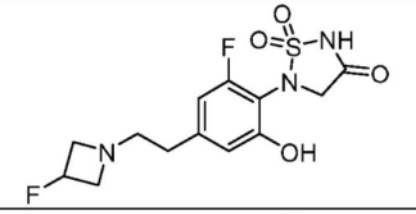
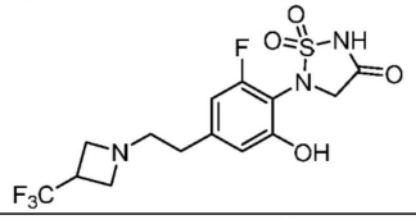
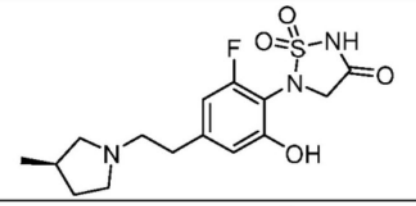
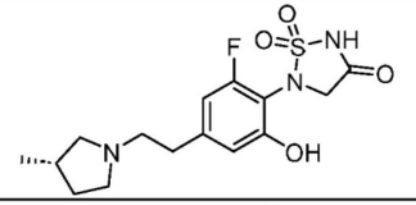
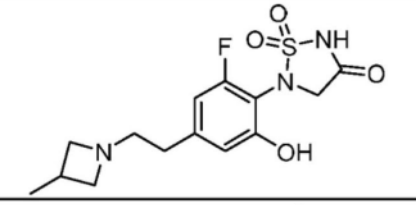
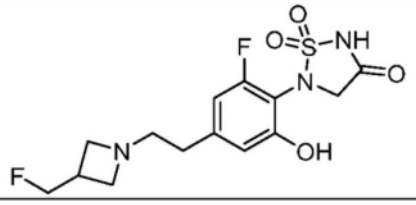
[0293]

实施例	结构
120*	
121	
122*	
123*	
124	
125	
126	

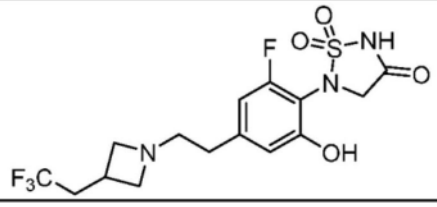
[0294]

实施例	结构
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	

[0295]

实施例	结构
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

[0296]

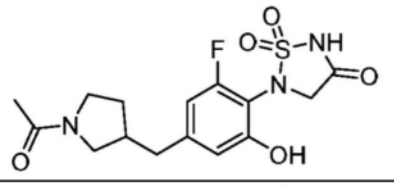
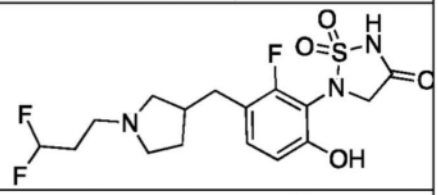
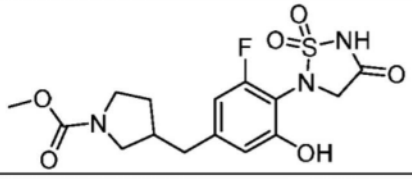
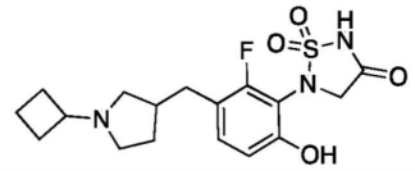
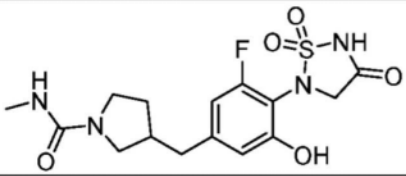
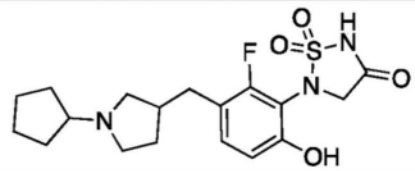
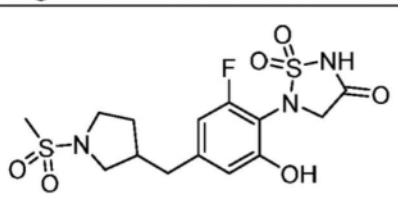
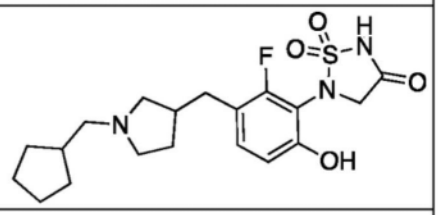
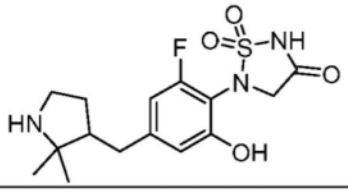
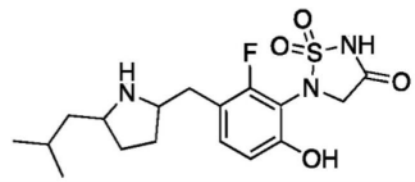
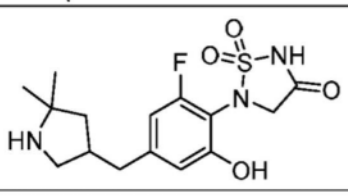
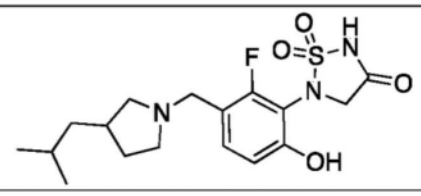
实施例	结构
142	

[0297] *立体化学任意地指定。

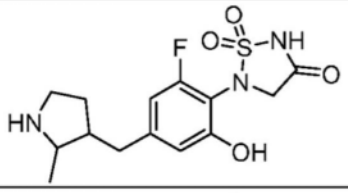
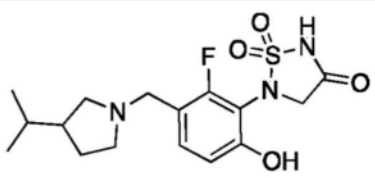
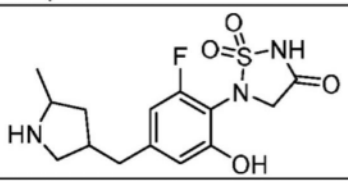
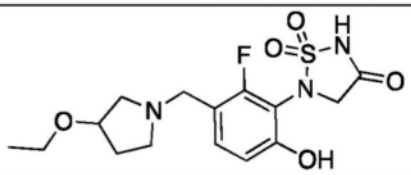
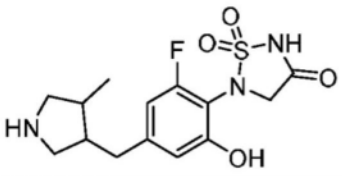
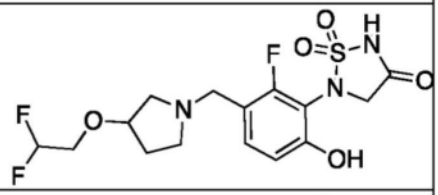
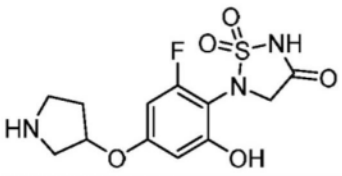
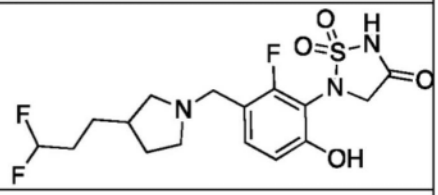
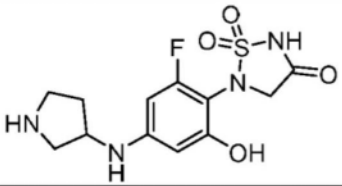
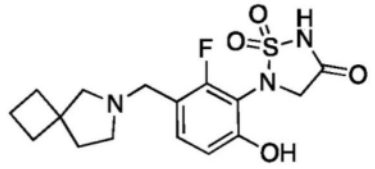
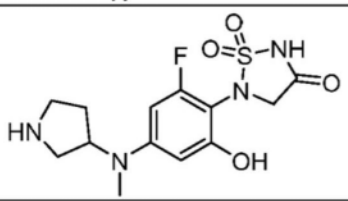
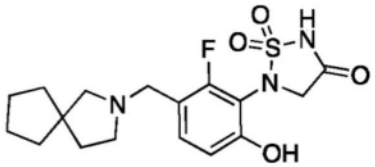
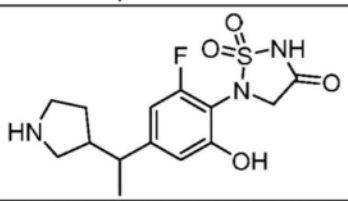
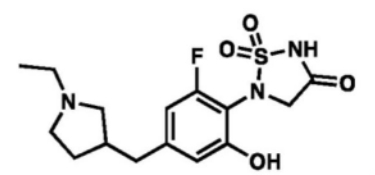
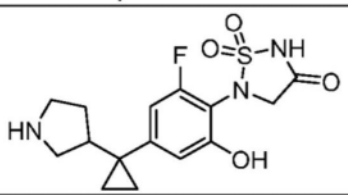
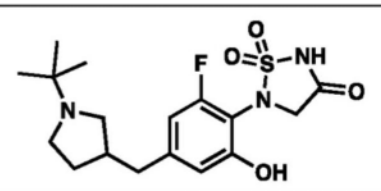
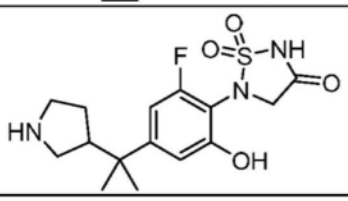
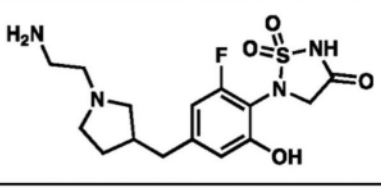
[0298] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物为选自表2的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0299] 表2

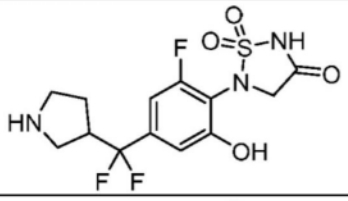
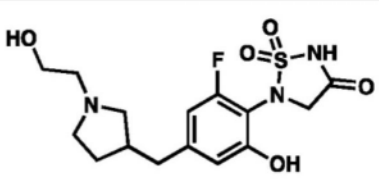
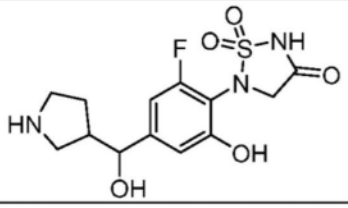
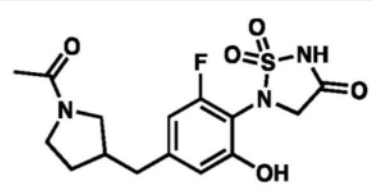
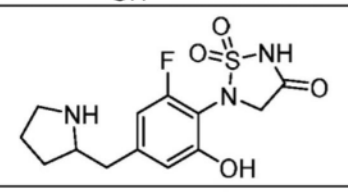
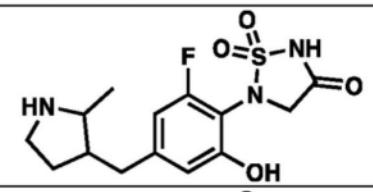
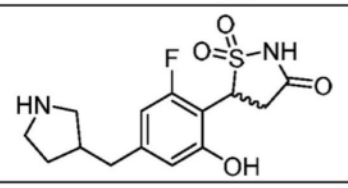
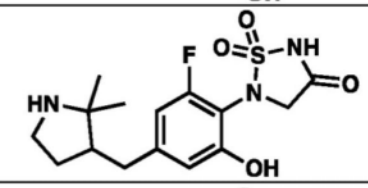
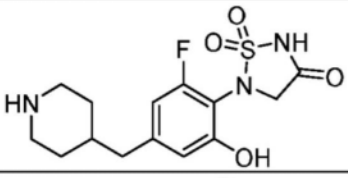
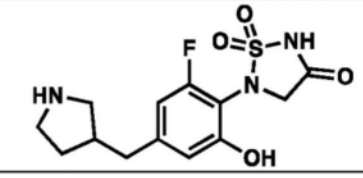
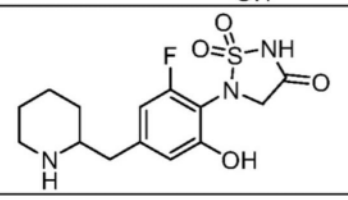
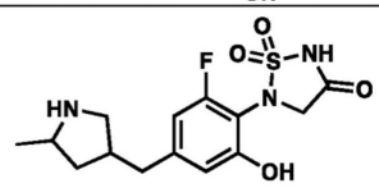
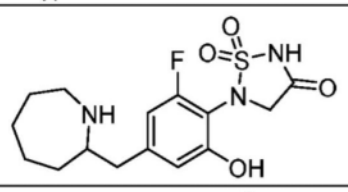
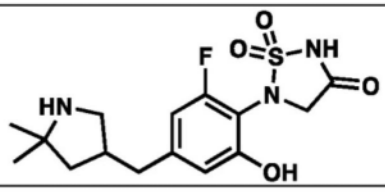
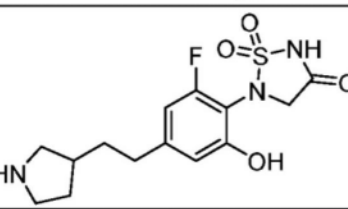
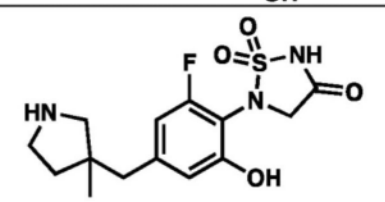
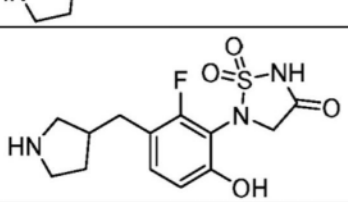
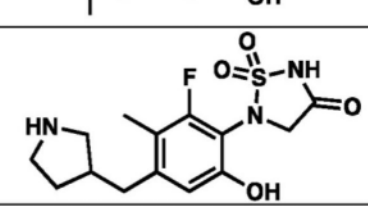
[0300]

结构	结构
	
	
	
	
	
	

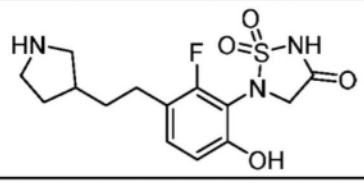
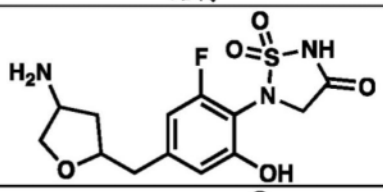
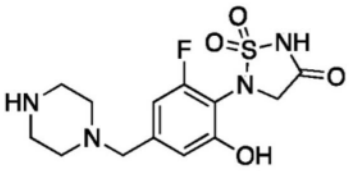
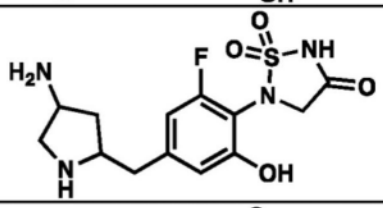
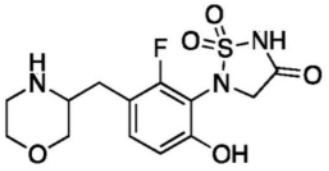
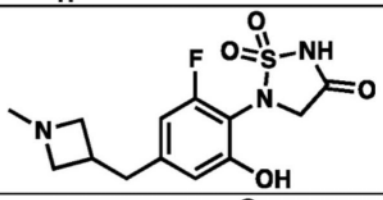
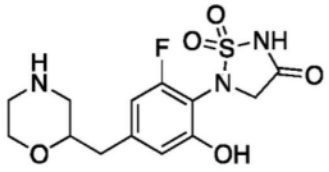
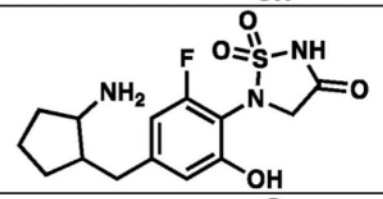
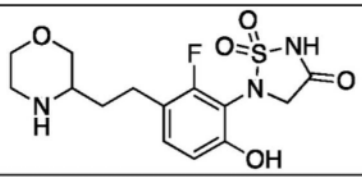
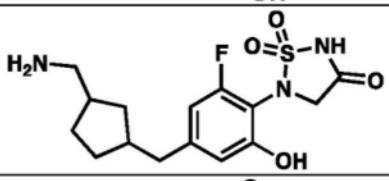
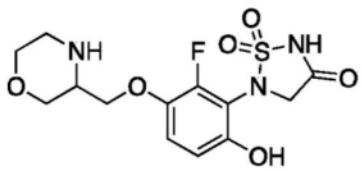
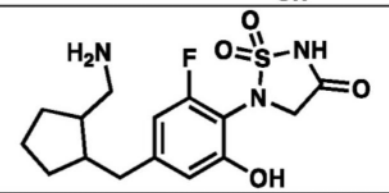
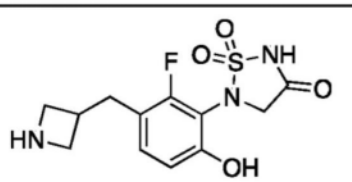
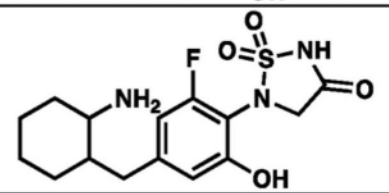
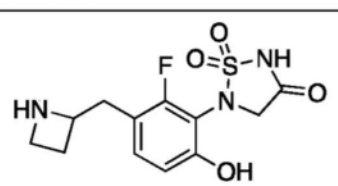
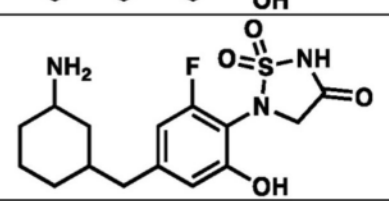
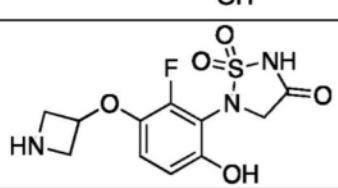
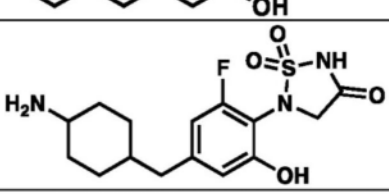
[0301]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	

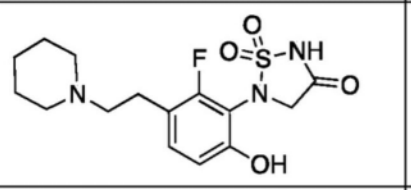
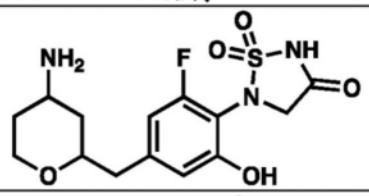
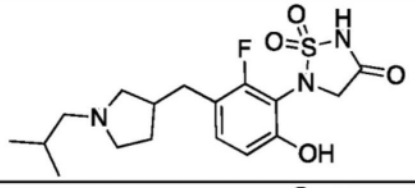
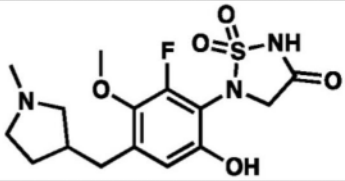
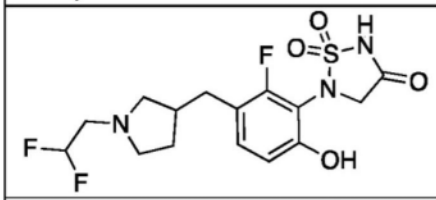
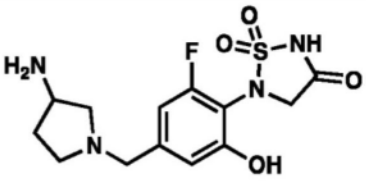
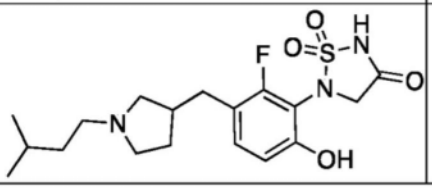
[0302]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	

[0303]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	

[0304]

结构	结构
	
	
	
	

[0305] 本文所公开的化合物的进一步形式

[0306] 异构体/立体异构体

[0307] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物作为几何异构体而存在。在一些实施方案中,本文所描述的化合物具有一个或多个双键。本文所呈现的化合物包括所有顺式(cis)、反式(trans)、同侧(syn)、反侧(anti)、异侧(entgegen,E)和同侧(zusammen,Z)异构体及其相应混合物。在一些情况下,本文所描述的化合物具有一个或多个手性中心并且每个中心以R构型或S构型存在。本文所描述的化合物包括所有非对映异构、对映异构和差向异构形式及其相应混合物。在本文所提供的化合物和方法的附加实施方案中,由单个制备步骤、组合或互变所产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所描述的应用。在一些实施方案中,本文所描述的化合物如下制备为其单独立体异构体:使化合物的外消旋混合物与光学活性拆解试剂反应以形成非对映异构化合物对,分离非对映异构体并回收光学纯对映异构体。在一些实施方案中,可解离的复合物是优选的。在一些实施方案中,非对映异构体具有不同物理性质(例如熔点、沸点、可溶性、反应性等)并利用这些不同之处而被分离。在一些实施方案中,非对映异构体通过手性色谱分离或优选地通过基于溶解度差异的分离/拆解技术分离。在一些实施方案中,随后通过不会造成外消旋化的任何实用手段连同拆解试剂一起回收光学纯对映异构体。

[0308] 经标记的化合物

[0309] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物以其经同位素标记的形式存在。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括通过施用此类经同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括通过作为药物组合物而施用此类经同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。因此,在一些实施方案中,本文所公开的化合物包括经同位素标记的化合物,该经同位素标记的化合物与本文所列举的化合物相同,但其中一个或

多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中通常所发现的原子质量或质量数的原子替换。可并入本文所公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，分别诸如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。本文所描述的含有前述同位素和/或其他原子的其他同位素的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体都在本发明的范围内。某些经同位素标记的化合物，例如并有诸如^{3}H和^{14}C等放射性同位素的化合物，可用于药物和/或底物组织分布测定中。氚化(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)同位素因其易于制备且可检测而尤为优选。进一步地，用诸如氘(即^{2}H)等重同位素取代会产生某些由较大代谢稳定性带来的治疗优势，例如体内半衰期增加或剂量需求下降。

[0310] 在一些实施方案中，本文所描述的化合物通过其他手段标记，包括但不限于使用生色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0311] 药学上可接受的盐

[0312] 在一些实施方案中，本文所描述的化合物作为其药学上可接受的盐存在。在一些实施方案中，本文所公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施方案中，本文所公开的方法包括通过作为药物组合物而施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0313] 在一些实施方案中，本文所描述的化合物具有酸性或碱性基团并且因此与多种无机碱或有机碱以及无机酸和有机酸中的任何一种反应，以形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中，这些盐在本文所公开的化合物或其溶剂化物或立体异构体的最终分离和纯化期间原位制备，或通过使游离形式的纯化化合物与合适的酸或碱单独反应，并分离由此形成的盐来制备。

[0314] 药学上可接受的盐的实例包括由本文所描述的化合物与矿物质、有机酸或无机碱反应所制备的那些盐，此类盐包括乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸盐、氯化物、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、癸酸盐、二葡糖酸盐、二氢磷酸盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡糖庚酸盐、甘油磷酸盐、羟乙酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己炔-1,6-二酸盐、羟基苯甲酸盐、γ-羟基丁酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘化物、2-羟基乙烷磺酸盐、碘化物、异丁酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲烷磺酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、单氢磷酸盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦硫酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、邻苯二甲酸盐、苯基乙酸盐、苯丁酸盐、丙烷磺酸盐、水杨酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、丁二酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐和二甲苯磺酸盐。

[0315] 进一步地，本文所描述的化合物可以制备为通过使该化合物的游离碱形式与药学上可接受的无机酸或有机酸反应而形成的药学上可接受的盐，该药学上可接受的无机酸或有机酸包括但不限于诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等无机酸；以及有机酸，诸如乙酸、丙酸、己酸、环戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、苹果酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、对甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、

4-甲基双环-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和黏康酸。在一些实施方案中,将本身在药学上不可接受的其他酸(诸如草酸)用于制备盐,该盐可用作获得本文所公开的化合物、其溶剂化物或立体异构体及其药学上可接受的酸加成盐的中间体。

[0316] 在一些实施方案中,本文所描述的包含游离酸基团的那些化合物与合适的碱(诸如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐)、氨或药学上可接受的有机伯胺、仲胺、叔胺或季胺反应。代表性盐包括碱金属盐或碱土金属盐,如锂盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐以及铝盐等。碱的说明性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、胆碱氢氧化物、碳酸钠、$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$等。

[0317] 可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。应理解,本文所描述的化合物还包括其所包含的任何含碱性含氮基团的季铵化。在一些实施方案中,由此类季铵化获得水溶性或油溶性或者水可分散性或油可分散性产物。

[0318] 溶剂化物

[0319] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物作为溶剂化物存在。本发明提供了通过施用此类溶剂化物来治疗疾病的方法。本发明进一步提供了通过作为药物组合物而施用此类溶剂化物来治疗疾病的方法。

[0320] 溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且在一些实施方案中,溶剂化物用药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)形成。溶剂为水时形成水合物,或者溶剂为醇时形成醇化物。本文所描述的化合物的溶剂化物可以方便地在本文所描述的过程期间制备或形成。仅举例而言,本文所描述的化合物的水合物可以方便地通过使用有机溶剂从水性/有机溶剂混合物制备,所使用的有机溶剂包括但不限于二噁烷、四氢呋喃或甲醇。另外,本文提供的化合物能够以非溶剂化和溶剂化形式存在。一般而言,出于本文所提供的化合物和方法的目的,将溶剂化形式视为等效于非溶剂化形式。

[0321] 互变异构体

[0322] 在一些情况下,化合物作为互变异构体存在。本文所描述的化合物包括本文所描述的式内的所有可能的互变异构体。互变异构体是可通过氢原子迁移而互变的化合物,氢原子迁移伴随着单键与邻近双键的转换。在其中可能发生互变异构化的键排列中,将存在互变异构体的化学平衡。考虑了本文所公开的化合物的所有互变异构形式。互变异构体的确切比率视若干因素而定,包括温度、溶剂和pH。

[0323] 治疗方法

[0324] 本文公开了治疗其中抑制PTPN1/PTPN2会有益的疾病的方法,该方法包括施用本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0325] 本文公开了治疗其中抑制PTPN1会有益的疾病的方法,该方法包括施用本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施方案中,其中抑制PTPN1会有益的疾病是癌症或代谢疾病。

[0326] 本文公开了治疗其中抑制PTPN2会有益的疾病的方法,该方法包括施用本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施方案中,其中抑制

PTPN2会有益的疾病是癌症。

[0327] 癌症

[0328] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体用于治疗癌症。

[0329] 如本文所使用,“癌症”是指人类癌症和上皮癌、肉瘤、腺上皮癌(adenocarcinoma)(例如乳头状腺上皮癌)、淋巴瘤、白血病、黑色素瘤等,包括实体癌和淋巴癌。

[0330] 术语“白血病”广泛地指造血器官的进行性恶性疾病,且通常以血液和骨髓中白细胞及其前体的畸变增殖和发育为特性。白血病通常基于下列各项而在临床上被分类:(1)疾病的持续时间和特性——急性或慢性;(2)所涉及的细胞类型;髓样(髓源性)、淋巴样(淋巴源性)或单核细胞性;和(3)血液中异常细胞数目的增加或不增加——白血病性或缺白细胞性(亚白血病性)。可用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的示例性白血病包括例如慢性白血病、急性非淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、B细胞慢性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、急性前髓细胞白血病、成人T细胞白血病、缺白细胞性白血病、白细胞不增多性白血病、嗜碱性白血病、母细胞白血病、牛白血病、急性髓细胞白血病、慢性髓细胞白血病、皮肤白血病、胚胎性白血病、嗜酸性白血病、红白血病、格罗斯白血病(Gross’leukemia)、毛细胞白血病、血母细胞白血病、成血细胞白血病、组织细胞白血病、干细胞白血病、急性单核细胞白血病、白细胞减少性白血病、淋巴性白血病、淋巴母细胞白血病、淋巴细胞白血病、淋巴源性白血病、淋巴样白血病、淋巴肉瘤细胞白血病、肥大细胞白血病、巨核细胞白血病、小成髓细胞白血病、单核细胞白血病、成髓细胞白血病、髓细胞白血病、髓性粒细胞白血病、髓细胞单核细胞白血病、内格利白血病(Naegeli leukemia)、浆细胞白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞性白血病、真性红细胞增多症、前髓细胞性白血病、里德尔细胞白血病(Rieder cell leukemia)、希林白血病(Schilling’s leukemia)、干细胞白血病、亚白血病性白血病或未分化细胞白血病。

[0331] 术语“肉瘤”通常是指由如胚胎结缔组织等物质组成且通常由包埋于纤维状或均质物质中的紧密堆积的细胞构成的肿瘤。可用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的肉瘤包括软骨肉瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、淋巴肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、黑素肉瘤、黏液肉瘤、骨肉瘤、阿贝西氏肉瘤(Abemethy’s sarcoma)、脂肉瘤、脂肪肉瘤、软组织腺泡状肉瘤、成釉细胞肉瘤、葡萄状肉瘤、绿色肉瘤、绒毛膜癌、胚胎肉瘤、维尔姆斯肿瘤(Wilms’tumor sarcoma)、子宫内膜肉瘤、内皮肉瘤、基质肉瘤、尤因肉瘤(Ewing’s sarcoma)、筋膜肉瘤、纤维母细胞肉瘤、巨细胞肉瘤、粒细胞肉瘤、霍奇金肉瘤(Hodgkin’s sarcoma)、特发性多发性色素沉着性出血性肉瘤、B细胞的免疫母细胞肉瘤、淋巴瘤、T细胞的免疫母细胞肉瘤、延森肉瘤(Jensen’s sarcoma)、卡波西肉瘤(Kaposi’s sarcoma)、库普弗细胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白血病性肉瘤、恶性间叶瘤肉瘤、骨源性肉瘤、骨膜外肉瘤、网状细胞肉瘤、劳斯肉瘤(Rous sarcoma)、浆液囊性肉瘤、滑膜肉瘤或毛细管扩张性肉瘤。

[0332] 术语“上皮癌”是指由倾向于浸润周围组织并引起转移的上皮细胞组成的恶性新赘生物。可用本文所提供的化合物、药物组合物或方法治疗的示例性上皮癌包括例如甲状腺髓样癌、家族性甲状腺髓样癌、腺泡癌、腺泡状癌、腺囊癌、腺样囊性癌、腺瘤性癌、肾上腺皮质癌、肺泡癌、肺泡细胞癌、基底细胞癌、基底细胞性癌、基底细胞样癌、基底鳞状细胞癌、

胆管上皮癌、膀胱上皮癌、乳腺上皮癌、布伦纳癌、细支气管肺泡癌、细支气管癌、支气管源性癌、脑样癌、子宫颈癌、胆管细胞癌、脊索瘤、绒膜癌、透明细胞癌、胶体上皮癌(colloid carcinoma)、结肠癌、粉刺癌、子宫体癌、筛状癌、铠甲状癌、皮状癌、柱状癌、柱状细胞癌、囊腺癌、导管上皮癌(duct carcinoma/ductal carcinoma)、硬性癌、胚胎性癌、脑样上皮癌、子宫内膜样癌、表皮样癌、上皮癌、腺状上皮癌、外生性癌、溃疡性癌、纤维癌、胶状上皮癌(gelatiniforni carcinoma)、胶状癌、巨细胞癌、巨大细胞癌、腺上皮癌、粒层细胞癌、毛基质癌、血状癌、肝细胞瘤、肝细胞癌、胡尔特尔细胞癌(Hurthle cell carcinoma)、玻璃样癌、肾上腺样癌、婴儿胚胎癌、原位癌、表皮内癌、上皮内癌、克隆佩彻癌(Krompecher'scarcinoma)、库尔奇茨基细胞癌(Kulchitzky-cell carcinoma)、大细胞癌、豆状癌(lenticular carcinoma/carcinoma lenticulare)、脂瘤癌、小叶癌、肺癌、淋巴上皮性癌、髓样上皮癌(carcinoma medullare/medullary carcinoma)、黑色素癌、软癌、黏液癌(mucinous carcinoma/carcinoma muciparum)、黏液细胞癌、黏液表皮样癌、黏液癌(carcinoma mucosum/mucous carcinoma)、黏液瘤性癌、鼻咽癌、非乳头状肾细胞癌、燕麦细胞癌、骨化性癌、骨样癌、卵巢癌、胰管癌、乳头状癌、门静脉周癌、浸润前癌(preinvasive carcinoma)、棘细胞癌、软糊状癌(pultaceous carcinoma)、肾脏的肾细胞癌、储备细胞癌、肉瘤性癌、施耐德癌(schneiderian carcinoma)、硬癌、阴囊癌、皮脂腺癌、精原细胞瘤、浆液性癌、印戒细胞癌、单纯癌、小细胞癌、马铃薯状癌、球状细胞癌、梭状细胞癌、髓状癌、鳞状癌、鳞状细胞癌、串状上皮癌、汗腺癌、毛细管扩张癌、毛细管扩张性癌、移行细胞癌、结节癌、管状癌、结节性癌、未分化癌、疣状癌或绒毛状癌。

[0333] 在一些实施方案中,癌症为听神经瘤、肾上腺皮质癌、肾上腺癌、星形细胞瘤、良性单克隆γ球蛋白病、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脑瘤、乳腺癌、支气管癌、血液学组织癌、肝星形细胞癌、口腔或咽癌、胰脏星形细胞癌、癌、中枢神经系统癌、子宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、导管上皮癌、内分泌系统癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、上皮卵巢癌、食道癌、胃癌、泌尿生殖道癌、多形性胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、妇科癌症、头颈癌、血管母细胞瘤、霍奇金病(Hodgkin'sDisease)、免疫细胞淀粉样变、肾癌、喉癌、白血病、肝脏癌(包括肝癌)、小叶癌、肺癌、淋巴瘤、恶性类癌、恶性高钙血症、恶性胰岛瘤、甲状腺髓样癌、神经管母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、骨髓瘤、内分泌或外分泌胰脏的赘生瘤、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、寡树突神经胶质瘤、口腔癌、卵巢癌、乳头佩吉特病(Paget'sDisease of the Nipple)、胰脏癌、乳头状甲状腺癌、外周神经系统癌、叶状肿瘤、松果体瘤、皮肤癌前病变、原发性巨球蛋白血症、原发性血小板增多症、前列腺癌、肾癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、皮肤癌、小肠或阑尾癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、膀胱癌(urinary bladder cancer)、子宫癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom'smacroglobulinemia)。

[0334] 代谢疾病

[0335] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体用于治疗代谢疾病。

[0336] 如本文所用,术语“代谢疾病”是指对象中影响代谢过程的疾病或病况。示例性代谢疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝纤维化、肥胖症、心脏病、动脉粥样硬化、关节炎、胱氨酸贮积症、糖尿病(例如,I型糖尿病、II型糖尿病或妊娠

期糖尿病)、代谢综合征、苯丙酮尿症、增生性视网膜病或卡恩斯-塞尔疾病(Kearns-Sayre disease)。在一些实施方案中,本文所公开的化合物用于通过减少或消除疾病的症状来治疗代谢疾病(例如本文所描述的代谢疾病)。在一些实施方案中,治疗方法包括减少或消除包括血压升高、血糖水平升高、体重增加、疲劳、视力模糊、腹痛、气胀、便秘、腹泻、黄疸等的症状。

[0337] 给药

[0338] 在某些实施方案中,施用含有本文所描述的化合物的组合物以用于治疗性治疗。在某些治疗应用中,将组合物以足以治愈或至少部分地抑制疾病或病况的症状中的至少一种的量施用于已患该疾病或病况的患者。对该用途有效的量取决于疾病或病况的严重程度和病程、先前疗法、患者健康状况、体重和对药物的反应,以及治疗医师的判断。治疗有效量任选地通过包括但不限于剂量递增和/或剂量变动临床试验的方法来确定。

[0339] 在其中患者病况并未改善的某些实施方案中,根据医生的判断,化合物的施用为长期施用,即以延长的时间段施用,包括在患者生命的整个持续时间期间施用,以便改善或以其他方式控制或限制患者的疾病或病况的症状。

[0340] 在其中患者状况有所改善的某些实施方案中,将正在施用的药物的剂量暂时减少或临时暂停一定时间长度(即,“休药期”)。

[0341] 一旦患者的病况出现改善,则在必要时施用维持剂量。随后,在具体实施方案中,依据症状变化而降低施用的剂量或频率或两者。

[0342] 与这种量相对应的给定试剂的量取决于诸如特定化合物、疾病病况及其严重程度、需要治疗的对象或宿主的身份(例如体重、性别)等因素而变化,但仍根据围绕病例的特定情形来确定,该特定情形包括例如正在施用的具体试剂、施用途径、正在治疗的病况和正在治疗的对象或宿主。

[0343] 在一些实施方案中,用于成人治疗的剂量通常在每天0.01mg-5000mg的范围内。在一些实施方案中,适合于本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐的日剂量为按体重约0.01至约50mg/kg。在各种实施方案中,日剂量和单位剂量取决于许多变数而改变,所述变数包括但不限于所使用的化合物的活性、待治疗的疾病或病况、施用模式、个体对象的需求、正在治疗的疾病或病况的严重程度和执业医师的判断。

[0344] 施用途径

[0345] 合适的施用途径包括但不限于口服、静脉内、直肠、气溶胶、肠胃外、眼部、肺部、经黏膜、经皮、阴道、耳部、鼻部和局部施用。另外,仅举例而言,肠胃外递送包括肌肉内、皮下、静脉内、髓内注射以及鞘内、直接心室内、腹膜内、淋巴管内和鼻内注射。

[0346] 在某些实施方案中,如本文所描述的化合物通常在贮存式配制剂或持续释放制剂中以局部而非全身方式施用,例如经由将化合物直接注射至器官中而施用。在具体实施方案中,长效制剂通过植入(例如皮下或肌肉内)或通过肌肉内注射来施用。此外,在其他实施方案中,药物在靶向药物递送系统中递送,例如在包覆有器官特异性抗体的脂质体中递送。在此类实施方案中,脂质体靶向器官且由器官选择性吸收。在更其他的实施方案中,如本文所描述的化合物以快速释放制剂的形式、以延长释放制剂的形式或以中间释放制剂的形式提供。

[0347] 药物组合物/制剂

[0348] 根据标准药学实践,将本文所描述的化合物单独或与药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂组合而在药物组合物中施用于有需要的对象。在一些实施方案中,将本文所描述的化合物施用于动物。

[0349] 在另一方面,本文提供了药物组合物,其包含本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体和至少一种药学上可接受的赋形剂。以常规方式使用有助于将活性化合物加工成药学上可用的配制剂的一种或多种药学上可接受的赋形剂来配制药物组合物。适当的制剂取决于所选的施用途径。本文所描述的药物组合物的概述可见于例如Remington:The Science and Practice ofPharmacy,第十九版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Liberman,H.A.和Lachman,L.,主编,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版.(Lippincott Williams& Wilkins1999)中,上列各项针对此类公开内容而通过引用并入本文中。

[0350] 在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂选自载剂、粘合剂、填充剂、混悬剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、塑化剂、稳定剂、渗透增强剂、湿润剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂及其任何组合。

[0351] 本文所描述的药物制剂包括但不限于水性液体分散物、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆液、悬浮液、自乳化型分散体、固体溶液、脂质体分散物、气溶胶、固体口服剂型、粉末、立即释放制剂、控制释放制剂、速溶制剂、片剂、胶囊、丸剂、粉末、糖衣丸、起泡制剂、冻干制剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多微粒制剂和混合型立即释放与控制释放制剂。

[0352] 组合

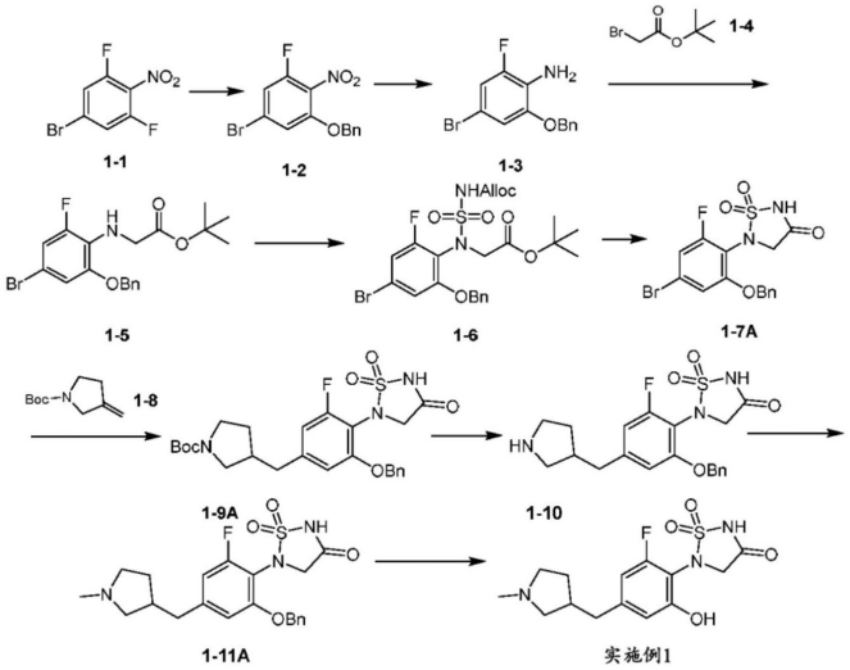
[0353] 本文公开了使用本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体与附加治疗剂组合来治疗癌症的方法。

[0354] 在一些实施方案中,附加治疗剂为抗癌剂。

[0355] 在一些实施方案中,附加治疗剂与本文所公开的化合物同时施用。在一些实施方案中,附加治疗剂和本文所公开的化合物依次施用。在一些实施方案中,附加治疗剂的施用频率低于本文所公开的化合物。在一些实施方案中,附加治疗剂的施用频率高于本文所公开的化合物。在一些实施方案中,附加治疗剂在施用本文所公开的化合物之前施用。在一些实施方案中,附加治疗剂在施用本文所公开的化合物之后施用。

[0356] 在一些实施方案中,附加治疗剂是免疫治疗剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂是抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体或抗CTLA-4抗体。

[0357] 实施例1:合成5-(2-氟代-6-羟基-4-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物

[0358] 

[0359] 步骤1:合成化合物1-2

[0360] 在-78℃下,向1-1(100g,420.1mmol,1当量)在THF(1.5L)中的溶液中添加苯甲醇(47.7g,441.2mmol,45.8mL,1.05当量),接着逐滴添加1M t-BuOK(441mL,1.05当量),且随后使其搅拌0.5h。随后将所得反应混合物添加至H_2O(1.5L)中,随后用乙酸乙酯(1L×3)萃取。合并的有机层用盐水(2L)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质在庚烷中重结晶,以得到黄色固体1-2(131g,1.21mol,95%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.62(d,J=1.6Hz,1H),7.56(dd,J=9.2,1.6Hz,1H),7.41(m,5H),5.35(s,2H)。

[0361] 步骤2:合成化合物1-3

[0362] 向1-2(90g,275.97mmol,1当量)在THF(500mL)和MeOH(500mL)中的溶液中逐份添加Zn(90.2g,1.38mol,5当量),接着缓慢添加饱和$NH_4Cl_{(水溶液)}$(54.67g,275.97mmol,100mL,27%纯度,1当量),随后使其在25℃下搅拌3h。将反应混合物过滤,随后倒入水(1L)中并用乙酸乙酯(500mL×4)萃取。合并的有机层用盐水(1L)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到1-3(78g,95%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.48(m,2H),7.39(m,2H),7.31(m,1H),5.16(s,2H),4.84(s,2H)。

[0363] 步骤3:合成化合物1-5

[0364] 向1-3(103g,347.81mmol,1当量)在DMF(1.5L)中的溶液中添加K_2CO_3(144g,1.04mol,3当量)、H_2O(6.2mL)和1-4(74.6g,382mmol,56.5mL,1.1当量),随后加热至60℃并使其搅拌72h。向所得反应混合物中添加H_2O(1L),随后用乙酸乙酯(500mL×4)萃取。合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过硅胶柱色谱法用石油醚/乙酸乙酯=1:0至10:1洗脱来纯化,以得到棕色油状粗物质1-5(160g,粗产物)。LCMS(ESI+):m/z=356.0/354.1$(M-tBu+H)^+$。

[0365] 步骤4:合成化合物1-6

[0366] 向N-(氧代亚甲基)氨磺酰氯(43.1g,304mmol,26.4mL,2.5当量)在CH_2Cl_2(210mL)中的溶液中添加丙-2-烯-1-醇(17.7g,304mmol,20.7mL,2.5当量)并在0℃下使其搅拌

0.5h。随后向其中添加1-5(50g,121.87mmol,1当量)和三乙胺(37g,365.61mmol,50.89mL,3当量)在CH_2Cl_2(280mL)中的溶液并使其再搅拌0.5h。随后使反应混合物升温至25℃并再搅拌1h。将所得反应混合物添加至H_2O(600mL)中,随后用CH_2Cl_2(600mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(600mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到黄色固体1-6(510g,粗物质),其不经纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.68(s,1H),7.47-7.39(m,4H),7.38-7.34(m,1H),7.30-7.25(m,2H),5.76-5.73(m,1H),5.26-5.23(m,1H),5.19(d,J=1.7Hz,1H),5.18-5.13(m,2H),4.59(d,J=17.5Hz,1H),4.31-4.12(m,3H),1.34(s,9H)。

[0367] 步骤5:合成化合物1-7A

[0368] 向1-6(50g,87mmol,1当量)在MeOH(500mL)中的溶液中添加NaOMe(78.5g,435mmol,在THF中30%纯度,5当量)和$Pd(PPh_3)_4$(3.02g,2.62mmol,0.03当量),随后加热至60℃并使其搅拌1h。过滤所得反应混合物,并分离滤液。随后向滤液中添加1MHCl(2L),随后用乙酸乙酯(3L×3)萃取。合并的有机层用盐水(1L)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过HPLC纯化,以得到黄色固体1-7A(196g,472mmol,54%产率)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.49-7.44(m,2H),7.40-7.33(m,3H),7.22(t,J=1.8Hz,1H),7.12(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),5.17(s,2H),4.40(s,2H)。

[0369] 步骤6:合成化合物1-9A

[0370] 向0.5M 9-BBN(180mL,1.5当量)的溶液中添加1-8(16.5g,90.3mmol,1.5当量),随后加热至60℃并使其搅拌1h。随后使反应混合物冷却至20℃。随后向其中添加1-7(25g,60.2mmol,1当量)、K_2CO_3(12.4g,90.3mmol,1.5当量)和Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(4.92g,6.02mmol,0.1当量)在DMF(250mL)和H_2O(25mL)中的溶液,随后加热至60℃并使其再搅拌12h。过滤所得反应混合物,并分离滤液。随后向滤液中添加H_2O(200mL),随后用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过HPLC纯化,以得到棕色固体1-9A(22g,42.3mmol,70.33%产率)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.51(d,J=7.4Hz,2H),7.41-7.22(m,3H),6.78(s,1H),6.69(br d,J=10.3Hz,1H),5.19(s,2H),4.27(s,2H),3.47-3.36(m,2H),3.27-3.15(m,1H),2.95(br t,J=8.5Hz,1H),2.75-2.56(m,2H),2.49-2.33(m,1H),1.86(br d,J=5.9Hz,1H),1.60-1.50(m,1H),1.45(s,9H)。

[0371] 步骤7:合成化合物1-10

[0372] 在25℃下使1-9A(13g,25mmol,1当量)在4M HCl/乙酸乙酯(200mL)中的溶液搅拌2h。随后在减压下浓缩反应混合物,以得到棕色固体1-10(15.7g,HCl盐,粗物质)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.48(br d,J=7.0Hz,2H),7.40-7.30(m,3H),6.90(s,1H),6.79(dd,J=0.8,10.1Hz,1H),5.21(s,2H),4.42(s,2H),3.45-3.34(m,1H),3.23(br s,1H),2.85(br s,1H),2.78(br dd,J=3.7,7.4Hz,2H),2.65-2.53(m,1H),2.13-2.00(m,2H),1.75-1.56(m,1H)。

[0373] 步骤8:合成化合物1-11A

[0374] 向1-10(250mg,548μmol,1当量)在MeOH(3mL)中的溶液中添加甲醛(82mg,1.1mmol,75μL,2当量)和AcOH(82mg,1.3mmol,78μL,2.5当量),并在0℃下使其搅拌0.5h。随后向其中添加$NaBH_4$(130mg,3.4mmol,6.27当量)并在0℃下使其再搅拌2h。将所得反应混合物添加至H_2O(50mL)中,随后用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质1-11A。LCMS(ESI-):m/z=432.4$(M-H)^-$。

[0375] 步骤9:合成化合物实施例1

[0376] 向1-11A(150mg,319μmol,1当量)在MeOH(5mL)中的溶液中添加Pd/C(100mg,5%纯度),随后脱气并用H_2(15psi)吹扫若干次。随后使反应混合物在15℃下搅拌12h。过滤所得反应混合物,随后在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质通过HPLC纯化,以得到实施例1(6mg,98%纯度)。LCMS(ESI-):m/z=342.2$(M-H)^-$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ6.61(m,2H),4.23(s,2H),2.81(m,4H),2.69(m,3H),2.21(m,1H),1.78(m,1H),1.32(m,1H)。

[0377] 根据实施例1中所描述的程序使用适当中间体制备实施例2-30。

[0378]

实施例	LCMS	^{1}H NMR
2	LCMS (ESI-): m/z = 370.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.65-6.53 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.54-3.36 (m, 4H), 2.99 (br s, 1H), 2.81-2.60 (m, 3H), 2.29-2.05 (m, 1H), 1.76 (br dd, *J* = 8.9, 12.6 Hz, 1H), 1.35 (dd, *J* = 2.1, 6.5 Hz, 6H)
3	LCMS (ESI-): m/z = 399.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.68-6.59 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.20-3.06 (m, 5H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.72-2.49 (m, 10H), 2.04 (qd, *J* = 6.7, 13.1 Hz, 1H), 1.71-1.58 (m, 1H)
4	LCMS (ESI-): m/z = 409.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.19 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.69-6.51 (m, 2H), 4.31 (br d, *J* = 19.5 Hz, 4H), 3.35-3.17 (m, 3H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.62 (br s, 3H), 2.06 (br dd, *J* = 5.9, 12.6 Hz, 1H), 1.67 (br dd, *J* = 7.6, 13.0 Hz, 1H).
5	LCMS (ESI-): m/z = 439.2 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.66- 6.53 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.87-3.35 (m, 4H), 3.28-3.01 (m, 4H), 2.94 (br t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.87 (br s, 2H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.23-2.04 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 3H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.37 (br t, *J* = 9.6 Hz, 2H)
6	LCMS (ESI-): m/z = 409.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.65-6.51 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.52-3.39 (m, 3H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 3H), 2.24-2.09 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H)
7	LCMS (ESI-): m/z = 408.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.61-6.50 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.51-3.34 (m, 3H), 3.03 (br d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.24-2.10 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 1H)
8	LCMS (ESI-): m/z = 384.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.58 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.41 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.85 (t, 3H)
9	LCMS (ESI+): m/z = 386.1 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.13 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.41 (m, 3H), 3.37 (m, 2H), 2.69 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 1.31 (m, 2H), 0.81 (d, 6H)
10	LCMS (ESI-): m/z = 382.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.13 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.62 (m, 3H), 3.37 (m, 2H), 2.69 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 1.31 (m, 2H), 1.12 (m, 4H)
11	LCMS (ESI-): m/z = 370.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.68 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.09 (m, 4H), 2.72 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 0.92 (m, 3H)
12	LCMS (ESI-): m/z = 408.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.76 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.68-6.48 (m, 3H), 4.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 3.44 (br d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 3.02 (br d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.70 (br s, 3H), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.88-1.68 (m, 1H)
13	LCMS (ESI-): m/z = 412.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.63 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.38 (m, 6H), 0.95 (m, 3H)
14	LCMS (ESI+): m/z = 414.1 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.50-6.23 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.92-3.72 (m, 2H), 3.41-3.16 (m, 3H), 3.05 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.93-2.78 (m, 1H), 2.74-2.51 (m, 3H), 2.20-2.01 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.63-1.48 (m, 1H)
15	LCMS (ESI-): m/z = 412.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.66-6.54 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.76 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.60-3.35 (m, 5H), 3.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.79-2.68 (m, 3H), 2.62 (td, *J* = 7.1, 14.4 Hz, 1H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H)

[0379]

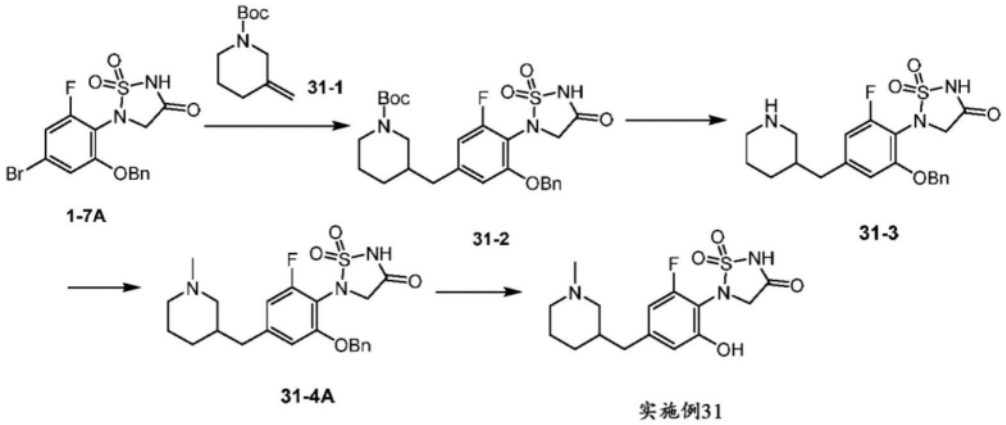
实施例	LCMS	^{1}H NMR
16	LCMS (ESI-): m/z = 409.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.64-6.53 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.57-3.40 (m, 3H), 3.06 (br d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 2.77-2.65 (m, 3H), 2.18 (br dd, *J* = 5.7, 12.4 Hz, 1H), 1.79 (br dd, *J* = 7.4, 12.6 Hz, 1H)
17	LCMS (ESI-): m/z = 408.2 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.25 (s, 2H), 6.66-6.50 (m, 2H), 4.29-4.20 (m, 4H), 3.29-3.22 (m, 3H), 2.85 (br dd, *J* = 7.8, 10.5 Hz, 1H), 2.74-2.58 (m, 3H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.72 (br dd, *J* = 7.5, 13.1 Hz, 1H)
18	LCMS (ESI-): m/z = 408.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.72 (br s, 1H), 6.61-6.53 (m, 2H), 6.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.36 (br s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.45 (br d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 3.02 (br d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.75-2.56 (m, 3H), 2.16 (br dd, *J* = 5.6, 11.8 Hz, 1H), 1.85-1.69 (m, 1H), 1.44-1.19 (m, 1H)
19	LCMS (ESI-): m/z = 398.2 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.67-6.52 (m, 2H), 4.23-4.21 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.39 (br d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.99 (br d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.71 (br s, 3H), 2.16 (br s, 1H), 1.79 (br s, 1H), 1.71-1.53 (m, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)
20	LCMS (ESI+): m/z = 400.1 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.71-6.46 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.62-3.36 (m, 3H), 3.14-2.95 (m, 3H), 2.76-2.61 (m, 3H), 2.21-2.02 (m, 1H), 1.77 (br d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H)
21	LCMS (ESI+): m/z = 412.1 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.83-6.39 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.52-3.33 (m, 3H), 3.13 (br d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.96 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.70 (br s, 3H), 2.28-2.07 (m, 2H), 1.90 (dt, *J* = 6.8, 11.2 Hz, 2H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.81-1.57 (m, 4H), 1.34-1.20 (m, 2H)
22	LCMS (ESI+): m/z = 398.1 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.71-6.44 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 3H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 3H), 2.06-1.93 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 3H), 1.80 (br s, 1H)
23	LCMS (ESI+): m/z = 414.1 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ6.71-6.47 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.55-3.34 (m, 3H), 3.24-3.13 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 1H), 2.80-2.62 (m, 3H), 2.24-2.09 (m, 1H), 1.78 (br dd, *J* = 7.9, 12.5 Hz, 1H), 1.59 (td, *J* = 4.5, 8.5 Hz, 2H), 0.97 (s, 9H)
24	LCMS (ESI+): m/z = 400.1 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ6.70-6.48 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.51-3.33 (m, 2H), 3.18-3.07 (m, 2H), 3.03-2.89 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 3H), 2.28-2.11 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 1H), 1.69 (td, *J* = 7.6, 15.4 Hz, 2H), 1.46-1.30 (m, 4H), 0.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)
25	LCMS (ESI-): m/z = 328.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.59 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.20 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.53 (m, 1H)
26	LCMS (ESI-): m/z = 328.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.59 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.20 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.53 (m, 1H)
27	LCMS (ESI-): m/z = 328.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.59 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.20 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.53 (m, 1H)
28	LCMS (ESI-): m/z = 370.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.72 - 6.62 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 3.48 - 3.20 (m, 2H), 2.84 (br dd, *J* = 5.0, 13.8 Hz, 1H), 2.69 (td, *J* = 5.6, 10.8 Hz, 1H), 2.45 - 2.26 (m, 1H), 1.98 (br dd, *J* = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 1.81 - 1.57 (m, 3H), 1.50 - 1.32 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)
29	LCMS (ESI-): m/z = 370.2 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.70-6.52 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.58-3.36 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 1H), 3.13-2.87 (m, 2H), 2.82 (dd, *J* = 4.9, 13.8 Hz, 1H), 2.71-2.48 (m, 1H), 2.43-1.93 (m, 2H), 1.64-1.27 (m, 4H), 1.06-0.88 (m, 3H)

[0380]

实施例	LCMS	^{1}H NMR
30	LCMS (ESI-): m/z = 356.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.76-6.31 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.55-3.36 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 6.9, 11.9 Hz, 1H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.96-2.81 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.57-2.15 (m, 2H), 2.10-1.82 (m, 1H), 1.78-1.57 (m, 1H), 1.48-1.26 (m, 1H), 1.17-0.78 (m, 3H)

[0381] 实施例31:合成5-(2-氟代-6-羟基-4-((1-甲基哌啶-3-基)甲基)苯基)-1,2,5-噻

二唑烷-3-酮1,1-二氧化物

[0382] 

[0383] 步骤1:合成化合物31-2

[0384] 向31-1(17.8g,90.3mmol,1.5当量)中添加0.5M 9-BBN(180mL,1.5当量),随后加热至60℃并使其搅拌1h。随后将反应混合物冷却至20℃并添加至1-7A(1当量)、K_2CO_3(12.48g,90.31mmol,1.5当量)和Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(4.92g,6.02mmol,0.1当量)在DMF(250mL)和H_2O(25mL)中的溶液中,随后加热至60℃并使其再搅拌12h。随后向所得反应混合物中添加H_2O(200mL),随后用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过HPLC纯化,以得到棕色油状物31-2(35g,粗物质)。^1H NMR(CD_3OD)δ7.49(d,J=7.3Hz,2H),7.37-7.32(m,2H),7.29(br d,J=7.3Hz,1H),6.81(s,1H),6.70(d,J=10.1Hz,1H),5.19(s,2H),4.33(br s,2H),3.94-3.75(m,2H),2.91-2.76(m,1H),2.61-2.47(m,3H),1.75-1.61(m,4H),1.41(br s,9H),1.20(br d,J=16.9Hz,1H)。

[0385] 步骤2:合成化合物31-3

[0386] 将31-2(33g,61.84mmol,1当量)在4M HCl/乙酸乙酯(350mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,随后使其在25℃下搅拌2h。随后在减压下浓缩反应混合物并通过HPLC纯化,以得到白色固体31-3(11g,23.4mmol,37%产率)。^1H NMR(CD_3OD)δ7.49(d,J=7.3Hz,2H),7.38-7.32(m,2H),7.28(s,1H),6.78(s,1H),6.69(dd,J=1.5,10.1Hz,1H),5.17(s,2H),4.28(s,2H),3.33(br d,J=1.6Hz,1H),3.23-3.15(m,1H),2.86(dt,J=3.2,13.0Hz,1H),2.68-2.60(m,2H),2.59-2.51(m,1H),1.98(ddd,J=3.9,7.6,11.4Hz,1H),1.93-1.86(m,1H),1.85-1.74(m,1H),1.72-1.57(m,1H),1.23(br dd,J=3.3,12.6Hz,1H)。

[0387] 步骤3:合成化合物31-4A

[0388] 向甲醛(259mg,3.2mmol,237μL,3当量)在乙腈(5mL)中的溶液中添加31-3(0.5g,1.06mmol,1当量)和乙酸(159mg,2.66mmol,152μL,2.5当量),并使其在15℃下搅拌1h。随后向其中添加$NaBH_3CN$(74mg,1.17mmol,1.1当量)并使其再搅拌1h。在减压下浓缩所得反应混合物,以得到黄色固体31-4A(0.5g,粗物质)。LCMS(ESI-):m/z=446.4(M-H)-。

[0389] 步骤4:合成化合物实施例31

[0390] 向31-4A(150mg,319mol,1当量)在MeOH(5mL)中的溶液中添加5% Pd/C(100mg),随后脱气并用H_2(15psi)吹扫若干次。随后使反应混合物在15℃下搅拌12h。所得反应混合物经硅藻土过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质通过HPLC纯化,以得到实施例31(6mg)。LCMS(ESI-):m/z=356.2$(M-H)^-$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ6.59(s,1H),6.56(d,J=

10.7Hz,1H),4.24(s,2H),3.41(br d,J＝12.3Hz,1H),3.28(br s,1H),2.89-2.83(m,1H),2.80(s,3H),2.71-2.57(m,2H),2.55-2.45(m,1H),2.11-2.00(m,1H),1.99-1.90(m,1H),1.89-1.81(m,1H),1.79-1.65(m,1H),1.15(d,J＝2.3Hz,1H)。

[0391] 根据实施例31中所描述的程序使用适当中间体制备实施例32-54。

[0392]

实施例	LCMS	^{1}H NMR
32	LCMS (ESI-): m/z = 412.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.60-6.51 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.38 (br d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.23 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.14-3.01 (m, 2H), 2.85-2.66 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.21-2.07 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 3H), 1.79-1.63 (m, 1H), 1.38-1.12 (m, 1H)
33	LCMS (ESI-): m/z = 414.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.64-6.49 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.36 (br d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.91-2.73 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.15-1.99 (m, 1H), 1.98-1.79 (m, 2H), 1.79-1.61 (m, 3H), 1.48-1.29 (m, 4H), 1.27-1.14 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)
34	LCMS (ESI+): m/z = 426.1 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.67-6.44 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.36 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.23 (br d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.39 (br t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.20 (td, *J* = 8.0, 15.5 Hz, 1H), 2.04 (ttd, *J* = 3.7, 7.5, 15.0 Hz, 1H), 1.92-1.75 (m, 4H), 1.75-1.52 (m, 5H), 1.35-1.04 (m, 3H)
35	LCMS (ESI+): m/z = 428.2 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ6.68-6.49 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.59-3.35 (m, 2H), 3.19-3.00 (m, 2H), 2.83 (br t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.60-2.47 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.99-1.77 (m, 2H), 1.76-1.53 (m, 3H), 1.33-1.16 (m, 1H), 0.97 (s, 9H)
36	LCMS (ESI-): m/z = 426.2 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.61-6.52 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.43 (br d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.95 (br t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.59-2.48 (m, 3H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.91 (br d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.81 (br d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.75-1.61 (m, 3H), 1.34 (br s, 6H), 1.25-1.13 (m, 1H), 0.97-0.87 (m, 3H)
37	LCMS (ESI-): m/z = 396.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 6.71-6.62 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.59 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.44 (br d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.92-2.77 (m, 2H), 2.73-2.45 (m, 3H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.95 (br d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.29-1.13 (m, 1H), 1.08-0.92 (m, 1H), 0.66 (br d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.31 (br d, *J* = 4.6 Hz, 2H)

[0393]

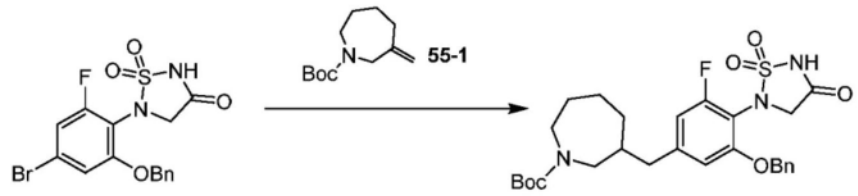
实施例	LCMS	^{1}H NMR
38	LCMS (ESI-): m/z = 398.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.70-6.62 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.34 (br d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.86-2.72 (m, 1H), 2.69-2.48 (m, 3H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.94 (br d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 3H), 1.37-1.15 (m, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)
39	LCMS (ESI+): m/z = 423.2 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.00-6.70 (m, 2H), 6.54 (br s, 2H), 6.13 (br s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.50-3.33 (m, 1H), 3.25-3.08 (m, 1H), 2.73 (br t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.52-2.35 (m, 2H), 1.87 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.67-1.46 (m, 1H), 1.21-1.01 (m, 1H)
40	LCMS (ESI+): m/z = 456.1 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.72-6.54 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.02-3.85 (m, 2H), 3.49 (br d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.41 (br t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.36-3.25 (m, 1H), 3.18-2.99 (m, 2H), 2.80 (br s, 1H), 2.61 (br dd, *J* = 7.4, 13.5 Hz, 2H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.06 (br dd, *J* = 1.8, 8.0 Hz, 1H), 1.97-1.77 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.60 (br d, *J* = 11.4 Hz, 4H), 1.31 (br d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.25 (br d, *J* = 11.5 Hz, 2H)
41	LCMS (ESI-): m/z = 412.2 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.63-6.50 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.58-3.46 (m, 1H), 3.38 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.16-3.01 (m, 2H), 2.82 (br d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.06 (br s, 1H), 1.95 (br d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 1.84 (br d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.77-1.52 (m, 4H), 1.33-1.16 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)
42	LCMS (ESI-): m/z = 422.2 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92-7.60 (m, 2H), 6.65-6.48 (m, 2H), 4.32-4.09 (m, 4H), 3.54-3.36 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 1H), 2.69-2.42 (m, 3H), 2.14-1.79 (m, 3H), 1.78-1.57 (m, 1H), 1.43-1.11 (m, 2H)
43	LCMS (ESI-): m/z = 426.2 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.62-6.52 (m, 2H), 4.28-4.18 (m, 3H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.69-3.55 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.26-3.02 (m, 2H), 2.96-2.80 (m, 1H), 2.76-2.42 (m, 3H), 2.21-2.03 (m, 2H), 2.01-1.69 (m, 5H), 1.63-1.46 (m, 1H), 1.32-1.17 (m, 1H)
44	LCMS (ESI-): m/z = 439.2 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.66-6.53 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.07 (br d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.88 (dt, *J* = 2.7, 12.7 Hz, 1H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.62-2.46 (m, 1H), 2.28-2.11 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 3H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.57-1.39 (m, 2H), 1.30 (br s, 2H)
45	LCMS (ESI-): m/z = 422.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (br d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 7.60 (br d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.54 (br d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.17-3.96 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.53-2.34 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.97-1.79 (m, 2H), 1.77-1.59 (m, 1H), 1.30-1.06 (m, 1H)
46	LCMS (ESI-): m/z = 422.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.62 (br d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.55-6.48 (m, 2H), 4.36-4.25 (m, 2H), 4.24-4.19 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.36-1.11 (m, 2H)
47	LCMS (ESI-): m/z = 423.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.61-6.51 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.41 (br d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.63-2.46 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.96 (br d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.83 (br d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.74 (br d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.35-1.15 (m, 1H)
48	LCMS (ESI-): m/z = 423.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.66-6.43 (m, 2H), 4.51-4.30 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.51-3.32 (m, 2H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.77-2.55 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 1H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.32-1.19 (m, 1H)

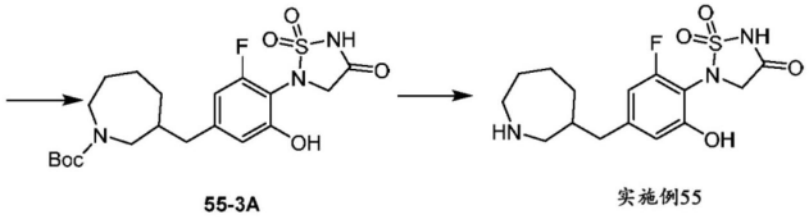
[0394]

实施例	LCMS	^{1}H NMR
49	LCMS (ESI-): m/z = 384.1(M-H)$^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.65 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.49 (br d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.34 (br d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.69-2.48 (m, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.93 (br d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.73-1.53 (m, 3H), 1.28-1.10 (m, 1H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)
50	LCMS (ESI-): m/z = 396.1 (M-H)	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.57-6.42 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.55-3.39 (m, 1H), 3.36-3.25 (m, 1H), 2.96-2.73 (m, 3H), 2.70-2.41 (m, 3H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.71 (br d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.31-1.13 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 6H)
51	LCMS (ESI-): m/z = 372.1(M-H)$^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.64 (br s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.48 (br d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.33 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.75 (br t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 2H), 2.08-1.86 (m, 2H), 1.77 (br d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.70-1.53 (m, 1H), 1.23 (br t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.19-1.10 (m, 1H)
52	LCMS (ESI-): m/z = 422.2 (M-H)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (s, 2H), 6.58-6.44 (m, 2H), 4.26-4.20 (m, 2H), 4.04 (br s, 2H), 3.10 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.94 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.27 (br t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.98 (br s, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.23-1.08 (m, 1H)
53	LCMS (ESI-): m/z = 422.2 (M-H)$^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.57-6.49 (m, 2H), 6.45 (br d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.53-3.35 (m, 2H), 3.00-2.82 (m, 1H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.47 (dd, *J* = 7.9, 13.5 Hz, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.87 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.73 (br dd, *J* = 1.8, 3.4 Hz, 1H), 1.32-1.18 (m, 1H)
54	LCMS (ESI-): m/z = 342.2 (M-H)$^-$	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.13-9.54 (m, 1 H) 8.01-8.42 (m, 1 H) 6.48-6.60 (m, 2 H) 3.93 (s, 2 H) 3.20 (br d, *J* = 12.51 Hz, 1 H) 3.02-3.11 (m, 1 H) 2.69-2.78 (m, 1 H) 2.53-2.60 (m, 1 H) 2.38-2.46 (m, 2 H) 1.81-1.97 (m, 1 H) 1.68-1.80 (m, 2 H) 1.47-1.60 (m, 1 H) 1.09-1.27 (m, 1 H)

[0395] 实施例55:合成5-(2-氟代-6-羟基-4-((1-甲基氮杂环庚烷-3-基)甲基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物

[0396]





[0397] 步骤1:合成化合物55-2A

[0398] 向0.5M 9-BBN(3.18mL,1.5当量)的溶液中添加55-1(244mg,1.16mmol,1.2当量),随后加热至60℃并使其搅拌1h。随后使反应混合物冷却至20℃。随后向其中添加1-7A(400mg,963μmol,1当量)、K_2CO_3(200mg,1.44mmol,1.5当量)和Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(78mg,96μmol,0.1当量)在DMF(4mL)和H_2O(0.4mL)中的溶液,随后加热至60℃并使其再搅拌12h。向反应混合物中添加H_2O(10mL),随后用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到黄色油状物55-2A(500mg,913μmol,94%产率)。LCMS(ESI-):m/z=546.4(M-H)$^-$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.49(s,2H),

7.38-7.33(m,2H),7.29(s,1H),6.75(s,1H),6.66(dd,J＝1.4,10.2Hz,1H),5.19(s,2H),4.33(s,2H),3.61-3.46(m,1H),3.43-3.34(m,2H),3.20-3.05(m,1H),2.53(s,2H),1.91-1.57(m,5H),1.45(d,J＝6.8Hz,9H),1.38-1.28(m,1H),1.20-1.06(m,1H)

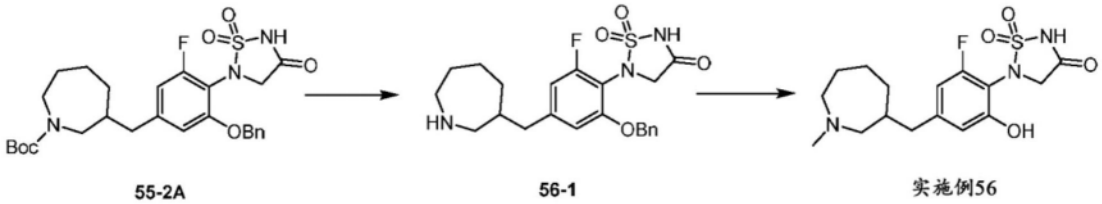
[0399] 步骤2:合成化合物55-3A

[0400] 在N_2下,向55-2A(470mg,858μmol,1当量)在THF(10mL)中的混合物中添加10%Pd/C(20mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2(15psi)吹扫3次,随后使其在25℃下搅拌2h。所得反应混合物经硅藻土过滤并随后在减压下浓缩,以得到无色油状物55-3A(370mg,808μmol,94%产率)。LCMS(ESI-):m/z＝456.3$(M-H)^-$。

[0401] 步骤3:合成化合物实施例55

[0402] 向55-3(370mg,808μmol,1当量)在乙酸乙酯(2mL)中的溶液中添加4M HCl/乙酸乙酯(20mL)并使其在25℃下搅拌20min。在减压下浓缩反应混合物,以得到粗物质。粗物质随后通过HPLC纯化,以得到实施例55(94mg,263μmol,32%产率)。LCMS(ESI+):m/z＝358.1$(M+H)^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ6.66-6.47(m,2H),4.23(s,2H),3.22-3.11(m,3H),2.86(dd,J＝10.3,13.6Hz,1H),2.67-2.58(m,1H),2.54-2.45(m,1H),2.21-2.05(m,1H),1.97-1.75(m,4H),1.62-1.50(m,1H),1.47-1.34(m,1H)。

[0403] 实施例56:合成5-(2-氟代-6-羟基-4-((1-甲基氮杂环庚烷-3-基)甲基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物

[0404] 

[0405] 根据针对实施例55所描述的程序制备化合物56-1。在N_2下,向56-1(50mg,140μmol,1当量)和甲醛(218mg,2.7mmol,0.2mL,19.2当量)在MeOH(20mL)中的溶液中添加10%Pd/C(20mg,139μmol)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2(15psi)吹扫3次,随后使其在20℃下搅拌2h。所得反应混合物经硅藻土过滤并随后在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过HPLC纯化,以得到实施例56(2mg,5.2μmol,3%产率)。LCMS(ESI-):m/z＝370.1$(M-H)^-$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ6.66-6.52(m,2H),4.24(s,2H),3.30-3.06(m,4H),2.83(s,3H),2.66-2.48(m,2H),2.24(br d,J＝7.4Hz,1H),2.02-1.83(m,4H),1.67-1.58(m,1H),1.52-1.38(m,1H)。

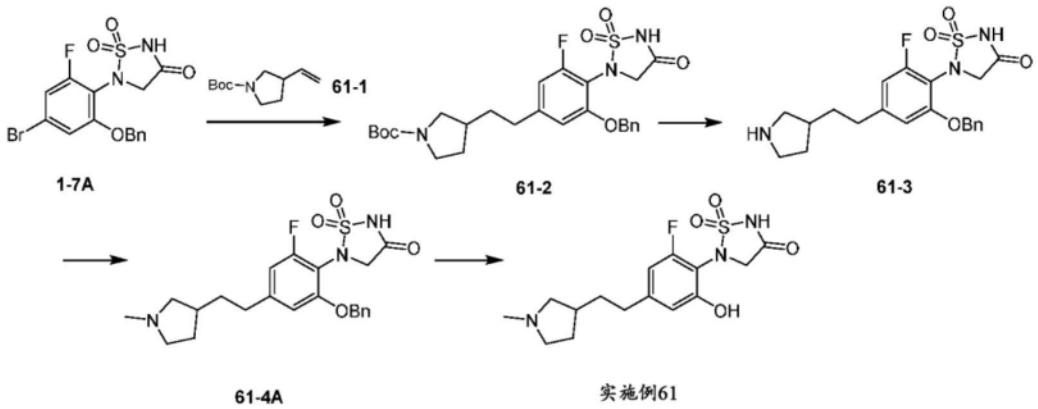
[0406] 根据实施例55和56中所描述的程序使用适当中间体制备实施例57-60。

[0407]

实施例	LCMS	^{1}H NMR
57	LCMS (ESI-): m/z = 356.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.64 (br t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 2H), 2.53 (br dd, *J* = 7.1, 11.4 Hz, 2H), 1.99-1.81 (m, 4H), 1.72 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.36-1.21 (m, 1H)
58	LCMS (ESI-): m/z = 356.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.64-6.53 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.32-2.94 (m, 4H), 2.57-2.37 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 4H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 1H), 1.30-1.15 (m, 1H)
59	LCMS (ESI-): m/z = 356.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.63-6.48 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.20-3.02 (m, 2H), 2.63-2.46 (m, 2H), 2.03-1.86 (m, 4H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 1H), 1.41-1.27 (m, 1H)
60	LCMS (ESI-): m/z =372.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.60-6.50 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.62-2.46 (m, 2H), 2.11-1.73 (m, 6H), 1.67-1.57 (m, 1H), 1.46-1.23 (m, 4H)

[0408] 实施例61:合成5-(2-氟代-6-羟基-4-(2-(1-甲基吡咯烷-3-基)乙基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物

[0409]



[0410] 步骤1:合成化合物61-2

[0411] 向0.5M 9-BBN(14.4mL,1.5当量)的溶液中添加61-1(1.4g,7.2mmol,1.5当量),随后加热至60℃并使其搅拌1h。随后使反应混合物冷却至20℃。随后向其中添加1-7A(2g,4.82mmol,1当量)、K_2CO_3(998mg,7.2mmol,1.5当量)和Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(393mg,481μmol,0.1当量)在DMF(20mL)和H_2O(10mL)中的溶液,随后加热至60℃并使其再搅拌12h。向反应混合物中添加H_2O(50mL),随后用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过HPLC纯化,以得到白色固体61-2(1.5g,2.8mmol,58%产率)。

[0412] 步骤2:合成化合物61-3

[0413] 使61-2(470mg,880μmol,1当量)在4M HCl/乙酸乙酯(10mL)中的溶液在25℃下搅拌0.5h。在减压下浓缩反应混合物,以得到黄色固体61-3(400mg,粗物质)。

[0414] 步骤3:合成化合物61-4A系列

[0415] 向61-3(100mg,230μmol,1当量)、甲醛(14mg,461μmol,13μL,2当量)在乙腈(2mL)中的溶液中添加乙酸(34mg,576μmol,33μL,2.5当量)并使其在25℃下搅拌0.5h。随后向其中添加$NaBH_3CN$(29mg,461μmol,2当量)并使其再搅拌1h。向反应混合物中添加H_2O(5mL),随后用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到白色固体61-4A(70mg,粗物质)。LCMS(ESI+):m/z=448.3$(M+H)^+$。

[0416] 步骤4:合成化合物实施例61

[0417] 在N_2下,向61-4A(70mg,156μmol,1当量)在MeOH(3mL)中的溶液中添加10% Pd/C

(50mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2(15psi)吹扫3次,随后使其在25℃下搅拌12h。所得反应混合物经硅藻土过滤并随后在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过HPLC纯化,以得到实施例61(6mg,15μmol,10%产率)。LCMS(ESI-):m/z=356.1(M-H)$^-$。^{1}H NMR(D_2O)δ 6.58-6.45(m,2H),4.33(s,2H),3.46-3.26(m,2H),2.93-2.80(m,4H),2.65-2.49(m,2H),2.41-2.16(m,2H),1.81-1.64(m,3H),1.22(t,J=7.3Hz,1H)。

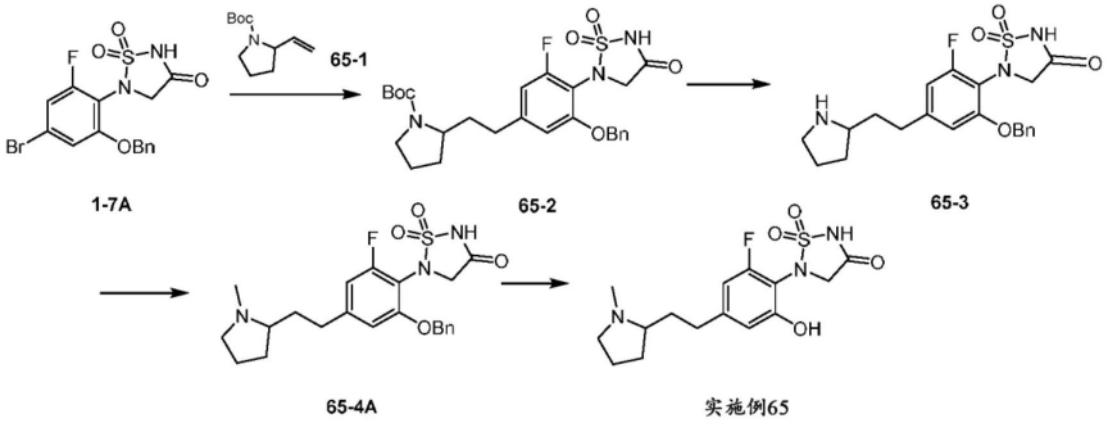
[0418] 根据实施例61中所描述的程序使用适当中间体制备实施例62-64。

[0419]

实施例	LCMS	^{1}H NMR
62	LCMS (ESI-): m/z =342.1 (M-H)$^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CD_2OD) δ 6.65-6.57 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.81 (dd, *J* = 9.3, 11.2 Hz, 1H), 2.71-2.56 (m, 2H), 2.33-2.17 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 1H)
63	LCMS (ESI-): m/z =398.1 (M-H)$^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.66 (br s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.58-3.09 (m, 3H), 3.07-2.73 (m, 3H), 2.71-2.48 (m, 2H), 2.37-2.14 (m, 2H), 1.99 (td, *J*= 6.8, 13.8 Hz, 1H), 1.83-1.59 (m, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)
64	LCMS (ESI-): m/z =412.2 (M-H)$^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.71-6.65 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.81-3.37 (m, 2H), 3.31-2.91 (m, 4H), 2.69-2.53 (m, 2H), 2.44-2.04 (m, 2H), 1.89-1.41 (m, 6H), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)

[0420] 实施例65:合成5-(2-氟代-6-羟基-4-(2-(1-甲基吡咯烷-3-基)乙基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物

[0421]



[0422] 步骤1:合成化合物65-2

[0423] 向0.5M 9-BBN(3.61mL,1.5当量)的溶液中添加65-1(356mg,1.8mmol,1.5当量),随后加热至60℃并使其搅拌1h。随后使反应混合物冷却至20℃。随后向其中添加1-7A(500mg,1.20mmol,1当量)、K_2CO_3(249mg,1.81mmol,1.5当量)和Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(98mg,120μmol,0.1当量)在DMF(5mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液,随后加热至60℃并使其再搅拌12h。向反应混合物中添加H_2O(50mL),随后用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过HPLC纯化,以得到黄色固体65-2(230mg,431μmol,35%产率)。

[0424] 步骤2:合成化合物65-3

[0425] 使65-2(230mg,431μmol,1当量)在4M HCl/乙酸乙酯(10mL)中的溶液在25℃下搅拌0.5h。在减压下浓缩反应混合物,以得到白色固体65-3(250mg,粗物质)。

[0426] 步骤3:合成化合物65-4A

[0427] 向65-3(100mg,213μmol,1当量)、甲醛(34mg,425μmol,31μL,2当量)在1,2-二氯乙烷(2mL)中的溶液中添加二异丙基乙胺(30mg,234μmol,40μL,1.1当量)并使其在25℃下搅

拌0.5h。随后向其中添加NaBH(OAc)$_3$(139mg,638μmol,3当量)并使其再搅拌1h。向反应混合物中添加H_2O(5mL),随后用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到白色固体65-4A(70mg,粗物质)。LCMS(ESI-):m/z=446.4$(M-H)^-$。

[0428] 步骤4:合成化合物实施例65

[0429] 在N_2下,向65-4A(20mg,44μmol,1当量)在MeOH(3mL)中的溶液中添加10% Pd/C(10mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2(15psi)吹扫3次,随后使其在25℃下搅拌12h。所得反应混合物经硅藻土过滤并随后在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过HPLC纯化,以得到实施例65(2mg,5.4μmol,12%产率)。LCMS(ESI-):m/z=356.1$(M-H)^-$。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ6.75-6.66(m,2H),4.34(s,2H),3.68-3.57(m,1H),3.26-3.15(m,1H),3.07(br d,J=9.3Hz,1H),2.83(s,3H),2.76(ddd,J=5.6,8.6,14.1Hz,1H),2.67-2.55(m,1H),2.39-2.17(m,2H),2.12-1.69(m,4H)。

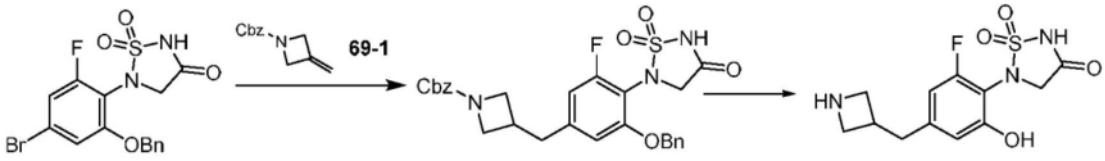
[0430] 根据实施例65中所描述的程序使用适当中间体制备实施例66-68。

实施例	LCMS	^{1}H NMR
66	LCMS (ESI-): m/z = 342.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.69 (br t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.34 - 3.19 (m, 2H), 2.80 - 2.60 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.11 - 1.87 (m, 4H), 1.65 (br dd, *J* = 8.9, 13.0 Hz, 1H)

[0431]

实施例	LCMS	^{1}H NMR
67	LCMS (ESI+): m/z = 414.1 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 6.74-6.68 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.59 (br s, 1H), 3.32-3.15 (m, 2H), 3.12-2.91 (m, 2H), 2.79 (br dd, *J* = 6.2, 13.6 Hz, 1H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.38-2.13 (m, 2H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.92-1.69 (m, 2H), 1.64-1.34 (m, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)
68	LCMS (ESI+): m/z =400.1 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.74-6.67 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.26 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.14-2.98 (m, 2H), 2.87-2.72 (m, 2H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.39-2.13 (m, 2H), 2.12-1.84 (m, 4H), 1.82-1.68 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)

[0432] 实施例69:合成5-(4-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-氟代-6-羟基苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物

[0433] 

1-7A 69-2 实施例69

[0434] 步骤1:合成化合物69-2

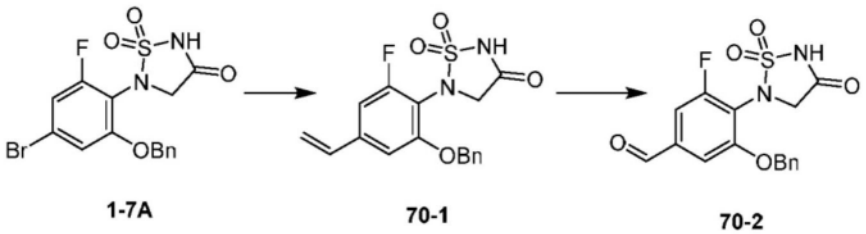
[0435] 向0.5M 9-BBN(3.18mL,1.65当量)的溶液中添加69-1(293mg,1.4mmol,1.5当量),随后加热至60℃并使其搅拌1h。随后使反应混合物冷却至20℃。随后向其中添加1-7A(400mg,963μmol,1当量)、K_2CO_3(200mg,1.4mmol,1.5当量)和Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(78.67mg,96.33μmol,0.1当量)在DMF(4mL)和H_2O(0.4mL)中的溶液,随后加热至60℃并使其再搅拌12h。向反应混合物中添加H_2O(10mL),随后用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过HPLC纯化,以得到红色固体69-2(150mg,278μmol,28%产率)。

[0436] 步骤2:合成化合物实施例69

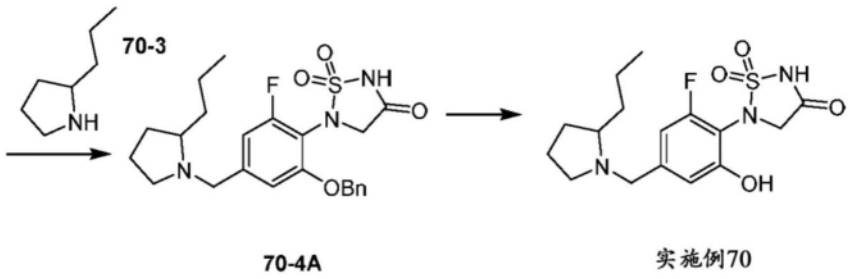
[0437] 在N_2下,向69-2(130mg,240μmol,1当量)在THF(10mL)中的溶液中添加10% Pd/C

(50mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2(15psi)吹扫3次,随后使其在25℃下搅拌2h。所得反应混合物经硅藻土过滤并随后在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过HPLC纯化,以得到实施例69(3.6mg,11.4μmol,5%产率)。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ6.61-6.52(m,2H),4.22(s,2H),4.09-4.02(m,2H),3.88-3.79(m,2H),3.27-3.16(m,1H),2.89(d,J=7.8Hz,2H)。

[0438] 实施例70:合成5-(2-氟代-6-羟基-4-((2-丙基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物



[0439]



[0440] 步骤1:合成化合物70-1

[0441] 向1-7A(2g,4.82mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(7.42g,48.17mmol,8.17mL,10当量)和K_2CO_3(2.0g,14.4mmol,3当量)在DMF(20mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(393mg,481μmol,0.1当量),随后加热至80℃并使其搅拌12h。向反应混合物中添加H_2O(30mL),随后用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过柱色谱法(SiO_2,乙酸乙酯/甲醇=100/1至5/1)纯化,以得到黄色油状物70-1(1.4g,3.86mmol,80%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.53(br d,J=7.5Hz,2H),7.38-7.32(m,2H),7.31-7.24(m,1H),7.00(s,1H),7.03-6.96(m,1H),6.91(br d,J=10.6Hz,1H),6.68(br dd,J=10.8,17.3Hz,1H),5.81(br d,J=17.6Hz,1H),5.32(br d,J=10.9Hz,1H),5.20(s,2H),4.28(s,2H)。

[0442] 步骤2:合成化合物70-2

[0443] 向70-1(1.4g,3.86mmol,1当量)和2,6-二甲基吡啶(827mg,7.7mmol,900μL,2当量)在1,4-二噁烷(40mL)和H_2O(10mL)中的溶液中缓慢添加$NaIO_4$(3.31g,15.45mmol,856μL,4当量)并在N_2下使其在0℃下搅拌2h。随后向其中添加锇酸钾(VI)二水合物(71mg,193μmol,0.05当量)并使其升温至20℃并再搅拌10h。

[0444] 向反应混合物中添加饱和$NaHCO_{3\,(水溶液)}$(100mL),随后用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过制备型TLC(CH_2Cl_2/甲醇=5:1,Rf=0.13)纯化,以得到白色固体70-2(800mg,2.2mmol,56%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.90(d,J=1.5Hz,1H),7.57(d,J=7.9Hz,7H),5.28(s,2H),4.33(s,2H)。

[0445] 步骤3:合成化合物70-4A

[0446] 在25℃下,向70-2(100mg,274μmol,1当量)在CH_2Cl_2(4mL)中的溶液中添加二异丙基乙胺(35mg,274μmol,47μL,1当量)和4A MS(100mg),随后使其搅拌0.5h。随后向其中添加70-3(49mg,329μmol,1.2当量)并使其再搅拌2h。随后向反应混合物中添加$NaBH(OAc)_3$(174mg,823μmol,3当量)并使其再搅拌12h。向反应混合物中添加H_2O(5mL),随后用CH_2Cl_2(5mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到黄色油状物70-4A(110mg,粗物质)。LCMS(ESI-):m/z=460.1$(M-H)^-$。

[0447] 步骤4:合成化合物实施例70

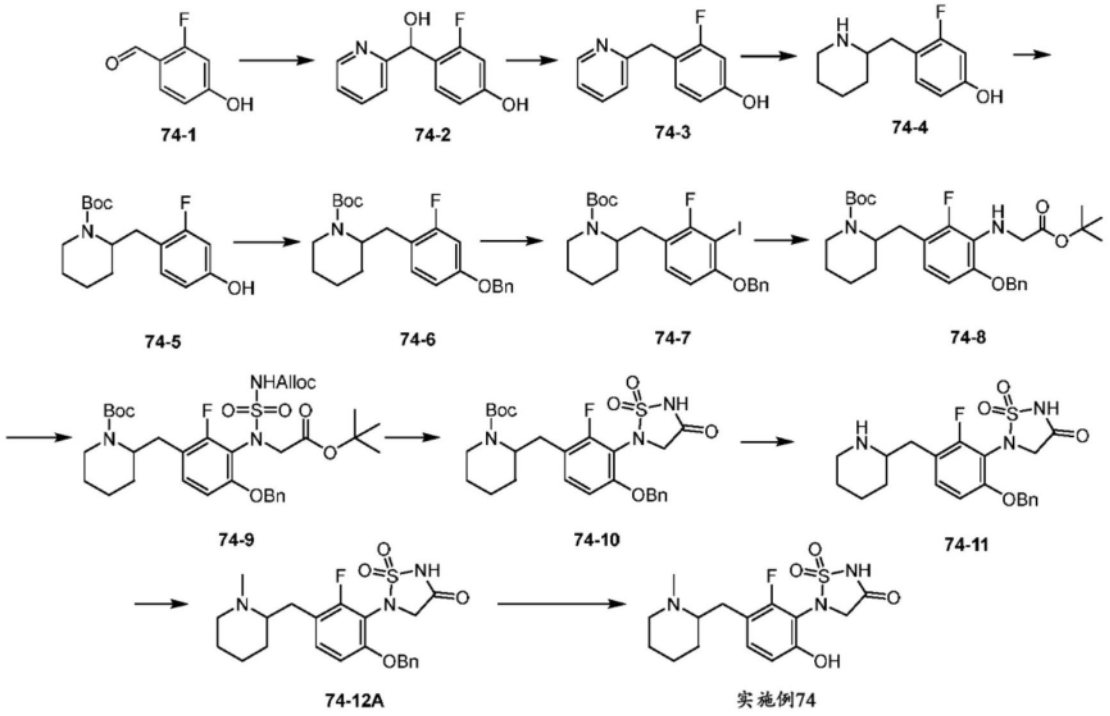
[0448] 在N_2下,向70-4A(100mg,216μmol,1当量)在THF(20mL)中的溶液中添加10% Pd/C(50mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2(15psi)吹扫3次,随后使其在25℃下搅拌2h。所得反应混合物经硅藻土过滤并随后在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过HPLC纯化,以得到实施例70(5mg,13μmol,6%产率)。LCMS(ESI-):m/z=370.1$(M-H)^-$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.00-6.69(m,2H),4.44(br d,J=12.9Hz,1H),4.26(s,2H),4.04(br d,J=12.9Hz,1H),3.48-3.35(m,2H),3.24-3.10(m,1H),2.41-2.28(m,1H),2.16-2.03(m,1H),2.03-1.92(m,1H),1.91-1.83(m,1H),1.81-1.70(m,1H),1.60-1.29(m,3H),1.06-0.93(m,3H)。

[0449] 根据实施例70中所描述的程序使用适当中间体制备实施例71-73。

[0450]

实施例	LCMS	^1H NMR
71	LCMS (ESI-): m/z = 370.1 $(M-H)^-$	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.88-6.81 (m, 2H), 4.29-4.22 (m, 4H), 3.49 (br dd, *J* = 7.9, 11.1 Hz, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.88 (br t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.70 (qd, *J* = 8.5, 13.2 Hz, 1H), 1.52-1.29 (m, 4H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)
72	LCMS (ESI-): m/z = 384.1 $(M-H)^-$	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.90-6.77 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.34 (br s, 2H), 2.87 (br t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.56-2.39 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.77-1.50 (m, 2H), 1.44-1.30 (m, 2H), 0.93 (dd, *J* = 3.8, 6.5 Hz, 6H)
73	LCMS (ESI-): m/z = 328.0 $(M-H)^-$	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.86-6.71 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.60 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H)

[0451] 实施例74:合成5-(2-氟代-6-羟基-3-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物

[0452] 

[0453] 步骤1:合成化合物74-2

[0454] 在N_2下在-78℃下,向2-溴吡啶(5g,31.6mmol,3.01mL,1当量)在THF(50mL)中的溶液中逐滴添加2.5M n-BuLi(12.6mL,1当量)并使其搅拌1h。随后向其中添加74-1(4.43g,31.6mmol,1当量)在THF(5mL)中的溶液并使其再搅拌0.5h。用饱和$NH_4Cl_{(水溶液)}$(80mL)的混合物淬灭所得反应混合物并使其在25℃下搅拌5分钟。随后用乙酸乙酯(150mL×3)萃取所得反应混合物。合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=4/1至0/1)纯化,以得到淡粉色固体74-2(2.56g,11.6mmol,37%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.78(br s,1H),8.49-8.35(m,1H),7.78(dt,J=1.8,7.7Hz,1H),7.56(d,J=7.9Hz,1H),7.22(ddd,J=1.0,4.8,7.4Hz,1H),7.13(t,J=8.6Hz,1H),6.55(dd,J=2.3,8.5Hz,1H),6.47(dd,J=2.3,12.0Hz,1H),5.96(d,J=4.6Hz,1H),5.83(d,J=4.4Hz,1H)。

[0455] 步骤2:合成化合物74-3

[0456] 向74-2(2.46g,11.22mmol,1当量)在TFA(25mL)中的溶液中添加Et_3SiH(6.52g,56.1mmol,9mL,5当量),随后加热至60℃并使其搅拌12h。向反应混合物中添加饱和$NaHCO_{3(水溶液)}$(100mL),随后用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3/1至2/1)纯化,以得到黄色固体74-3(1.6g,7.8mmol,70%产率)。

[0457] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.97(br d,J=1.4Hz,1H),8.55(d,J=4.2Hz,1H),7.72(dt,J=1.7,7.7Hz,1H),7.32(d,J=7.7Hz,1H),7.23(dd,J=5.4,7.0Hz,1H),6.87(t,J=8.6Hz,1H),6.39-6.24(m,2H),4.09(s,2H)。

[0458] 步骤3:合成化合物74-4

[0459] 在N_2下,向74-3(1.5g,7.38mmol,1当量)在THF(50mL)中的溶液中添加1M HCl(1.66mL)和PtO_2(300mg)。使悬浮液在真空下脱气并用H_2(200psi)吹扫,随后使其在25℃下搅拌8h。所得反应混合物经硅藻土过滤并随后在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通

过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1至乙酸乙酯/甲醇=10/1)纯化,以得到黄色固体74-4(870mg,4.16mmol,56%产率)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.03(t,J=8.6Hz,1H),6.60-6.47(m,2H),3.15(br dd,J=1.9,12.4Hz,1H),2.99-2.87(m,1H),2.79-2.64(m,3H),1.86-1.78(m,1H),1.77-1.67(m,2H),1.60-1.47(m,1H),1.41(tq,J=3.3,12.6Hz,1H),1.33-1.21(m,1H)。

[0460] 步骤4:合成化合物74-5

[0461] 在20℃下,向74-4(820mg,3.9mmol,1当量)在THF(8.2mL)中的溶液中添加三乙胺(594mg,5.88mmol,818μL,1.5当量)和Boc_2O(1.28g,5.88mmol,1.35mL,1.5当量)并使其搅拌1h。向反应混合物中添加H_2O(15mL),随后用乙酸乙酯(15mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(45mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=7/1至5/1)纯化,以得到黄色油状物74-5(800mg,2.6mmol,66%产率)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ6.98(br t,J=8.6Hz,1H),6.54-6.41(m,2H),4.50-4.35(m,1H),3.96(br d,J=12.1Hz,1H),3.01(dt,J=2.1,13.3Hz,1H),2.95-2.65(m,2H),1.80-1.57(m,5H),1.44-1.35(m,1H),1.26(br s,9H)。

[0462] 步骤5:合成化合物74-6

[0463] 在20℃下,向74-5(800mg,2.6mmol,1当量)在DMF(8mL)中的溶液中添加K_2CO_3(1.07g,7.76mmol,3当量)和BnBr(884mg,5.17mmol,614μL,2当量)并使其搅拌1h。向反应混合物中添加H_2O(15mL),随后用乙酸乙酯(15mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL×5)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至9/1)纯化,以得到无色油状物74-6(960mg,2.4mmol,94%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.47-7.29(m,5H),7.05(br d,J=7.5Hz,1H),6.74-6.61(m,2H),5.02(s,2H),4.43(br s,1H),4.11-3.99(m,1H),3.00-2.86(m,1H),2.81(br d,J=7.5Hz,2H),1.71-1.60(m,3H),1.57(br d,J=4.9Hz,2H),1.48-1.39(m,1H),1.31(s,8H)。

[0464] 步骤6:合成化合物74-7

[0465] 在-78℃下,向74-6(710mg,1.78mmol,1当量)在THF(7mL)中的溶液中添加2.5M n-BuLi(1.07mL,1.5当量)并使其在N_2下搅拌1h。向其中添加I_2(676mg,2.67mmol,537μL,1.5当量)在THF(7mL)中的溶液并使其再搅拌1h。用饱和$NH_4Cl_{(水溶液)}$和1M$Na_2S_2O_{3(水溶液)}$(1:1,15mL)的混合物淬灭所得悬浮液并使其在25℃下搅拌5分钟。随后用乙酸乙酯(15mL×3)萃取所得反应混合物。合并的有机层用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至8/1)纯化,以得到白色固体74-7(650mg,1.24mmol,70%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.52-7.46(m,2H),7.40(t,J=7.5Hz,2H),7.36-7.30(m,1H),7.12-6.99(m,1H),6.58(d,J=8.4Hz,1H),5.14(s,2H),4.45(br s,1H),4.17-3.95(m,1H),2.99-2.74(m,3H),1.77-1.52(m,5H),1.49-1.40(m,1H),1.28(br s,9H)。

[0466] 步骤7:合成化合物74-8

[0467] 将74-7(650mg,1.24mmol,1当量)、2-氨基乙酸叔丁酯(243mg,1.86mmol,1.5当量)和Cs_2CO_3(1.21g,3.71mmol,3当量)在1,4-二噁烷(6.5mL)中的溶液脱气并用N_2吹扫3次。随后向其中添加XPhos(66mg,123μmol,0.1当量)和BrettPhos Pd G3(112mg,123μmol,0.1当量)并再次脱气并用N_2吹扫3次,随后加热至90℃并使其搅拌24h。向反应混合物中添加H_2O

(15mL),随后用乙酸乙酯(15mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至7/1)纯化,以得到黄色油状物74-8(560mg,1.06mmol,85%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.46-7.30(m,5H),6.62-6.56(m,1H),6.53(br d,J=5.9Hz,1H),5.08(s,2H),4.41(br s,1H),4.00(t,J=2.1Hz,2H),2.97-2.70(m,3H),1.69-1.51(m,6H),1.45(s,9H),1.35(s,9H)。

[0468] 步骤8:合成化合物74-9

[0469] 在0℃下在N_2下,向N-(氧代亚甲基)氨磺酰氯(225mg,1.6mmol,138μL,1.5当量)在CH_2Cl_2(6mL)中的溶液中添加丙-2-烯-1-醇(100mg,1.7mmol,117μL,1.63当量)并使其搅拌0.5h。随后向其中添加74-8(560mg,1.06mmol,1当量)和三乙胺(214mg,2.1mmol,295μL,2当量)在CH_2Cl_2(6mL)中的溶液并使其再搅拌0.5h。向反应混合物中添加H_2O(20mL),随后用CH_2Cl_2(15mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到黄色油状物74-9(786mg,粗物质)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.50-7.30(m,5H),7.16-7.01(m,1H),6.75-6.62(m,1H),5.97-5.79(m,1H),5.43-5.23(m,3H),5.15-4.96(m,2H),4.57-4.51(m,2H),3.20(q,J=7.4Hz,1H),2.96-2.76(m,3H),1.69-1.51(m,6H),1.41(d,J=8.4Hz,9H),1.33-1.24(m,9H)。

[0470] 步骤9:合成化合物74-10

[0471] 在N_2下,向74-9(776mg,1.12mmol,1当量)在MeOH(8mL)中的溶液中添加NaOMe(606mg,3.37mmol,3当量)和$Pd(PPh_3)_4$(26mg,22μmol,0.02当量),随后加热至60℃持续0.5h。向反应混合物中添加1M HCl(15mL),随后用乙酸乙酯(15mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(45mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到黄色油状物74-10(540mg,粗物质)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.50-7.46(m,1H),7.43-7.39(m,2H),7.39-7.32(m,2H),7.25-7.00(m,1H),6.76(dd,J=1.3,8.7Hz,1H),5.16-5.09(m,2H),4.47-4.36(m,2H),2.98-2.73(m,3H),1.75-1.48(m,6H),1.34-1.26(m,9H)。

[0472] 步骤10:合成化合物74-11

[0473] 在20℃下,向74-10(540mg,1.01mmol,1当量)中添加4MHCl/乙酸乙酯(10mL)并使其搅拌0.5h。随后在减压下浓缩反应混合物,以得到黄色固体1-11(472mg,粗物质)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.59-7.51(m,1H),7.48(br d,J=6.9Hz,1H),7.42-7.33(m,3H),7.32-7.28(m,1H),7.06-6.97(m,1H),5.25-5.15(m,2H),4.49-4.38(m,2H),3.41-3.33(m,2H),3.00-2.86(m,3H),1.95-1.86(m,3H),1.66(br dd,J=3.3,11.7Hz,1H),1.58-1.47(m,2H)。

[0474] 步骤11:合成化合物74-12A

[0475] 在20℃下,向74-11(200mg,425μmol,1当量)、甲醛(107mg,1.3mmol,98μL,3.1当量)在乙腈(2mL)中的溶液中添加乙酸(64mg,1.06mmol,61μL,2.5当量)并使其搅拌0.5h。随后向其中添加$NaBH_3CN$(29mg,468μmol,1.1当量)并使其再搅拌1h。随后过滤反应混合物并在减压下浓缩,以得到无色油状物74-12A(190mg,粗物质)。LCMS(ESI-):m/z=446.1$(M-H)^-$。

[0476] 步骤12:合成化合物实施例74

[0477] 在N_2下,向74-12A(170mg,380μmol,1当量)在MeOH(15mL)中的溶液中添加10%Pd/C(170mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2(15psi)吹扫3次,随后使其在25℃下搅拌12h。

所得反应混合物经硅藻土过滤并随后在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过HPLC纯化,以得到实施例74(22mg,62μmol,16%产率)。LCMS(ESI-):m/z=356.1(M-H)$^-$。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.12(t,J=8.8Hz,1H),6.69(d,J=8.8Hz,1H),4.35(s,2H),3.50-3.00(m,5H),2.92(br s,3H),2.81-2.67(m,1H),1.86-1.73(m,3H),1.54-1.35(m,2H)。

[0478] 根据实施例74中所描述的程序使用适当中间体制备实施例75-80。

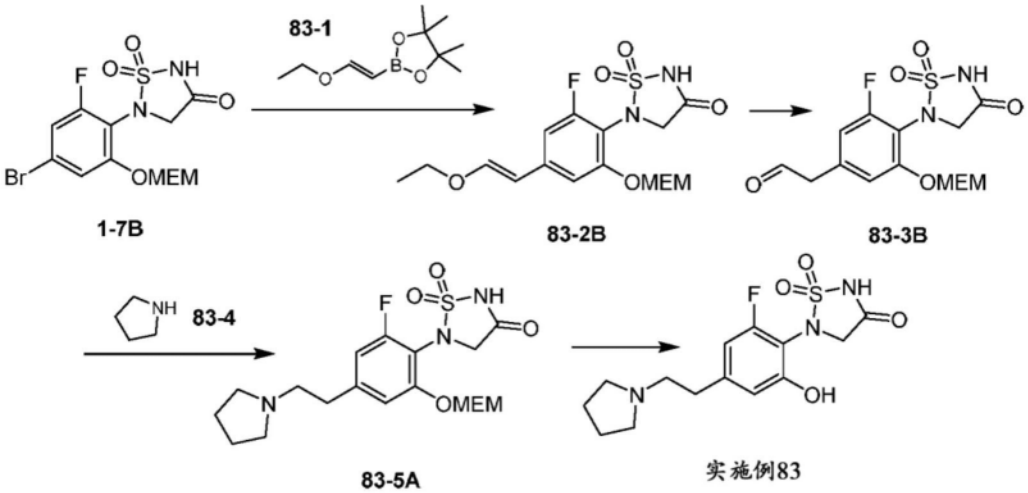
[0479]

实施例	LCMS	^{1}H NMR
75	LCMS (ESI-): m/z = 342.1 (M-H)$^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.18 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.40-3.25 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 3H), 1.94 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 2H)
76	LCMS (ESI-): m/z = 412.2 (M-H)$^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.13 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.29-3.03 (m, 3H), 3.01-2.67 (m, 1H), 1.96-1.51 (m, 9H), 1.00 (dd, *J* = 2.9, 6.2 Hz, 6H), 0.95 (dd, *J* = 6.4, 9.2 Hz, 1H)
77	LCMS (ESI-): m/z = 438.0 (M-H)$^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.14 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 1.3, 8.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.74-3.44 (m, 4H), 3.13 (br s, 2H), 2.83 (br s, 3H), 1.86 (br s, 4H), 1.54 (br s, 2H)
78	LCMS (ESI-): m/z = 446.1 (M-H)$^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.24-7.52 (m, 5H) 7.05 (s, 1H) 6.69 (d, *J* = 3.58 Hz, 1H) 4.26 (s, 2H) 3.43-3.74 (m, 4H) 3.21-3.29 (m, 1H) 2.95-3.20 (m, 3H) 2.74-2.94 (m, 1H) 1.74-2.06 (m, 4H) 1.42-1.71 (m, 2H)
79	LCMS (ESI-): m/z = 426.1 (M-H)$^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 0.9, 8.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.57-3.39 (m, 2H), 3.27-3.10 (m, 3H), 2.94-2.67 (m, 1H), 1.93-1.70 (m, 6H), 1.64 (tt, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 2H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.28 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)
80	LCMS (ESI-): m/z = 438.1 (M-H)$^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.13 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.58-3.38 (m, 2H), 3.26-3.06 (m, 3H), 2.94 - 2.70 (m, 1H), 1.95-1.49 (m, 15H), 1.38-1.11 (m, 3H)

实施例	LCMS	^{1}H NMR
81	LCMS (ESI-): m/z = 412.2 (M-H)$^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.15 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 3H), 2.80-2.67 (m, 1H), 1.86-1.63 (m, 10H), 1.01 (dd, *J* = 2.9, 6.2 Hz, 6H)
82	LCMS (ESI-): m/z = 412.2 (M-H)$^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.15 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.26-3.13 (m, 2H), 2.80-2.67 (m, 2H), 1.85-1.61 (m, 10H), 0.99 (dd, *J* = 2.9, 6.2 Hz, 6H)

[0480] 实施例83:合成5-(2-氟代-6-羟基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物

[0481]



[0482] 步骤1:合成化合物83-2B

[0483] 向1-7B(4.4g,10.65mmol,1当量)在DME(44mL)和H_2O(4.4mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(779mg,1.06mmol,0.1当量)、K_2CO_3(4.41g,31.94mmol,3当量)和83-1(4.22g,

21.30mmol,2当量),随后加热至95℃并使其搅拌2h。随后向所得反应混合物中添加H_2O(50mL),随后用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/甲醇=99/1至80/20洗脱)纯化,以得到83-2B(5g,粗产物)。^{1}HNMR($CDCl_3$)δ6.95(br d,J=12.84Hz,1H)6.78(br s,1H)6.58(br d,J=10.51Hz,1H)5.65(br d,J=12.59Hz,1H)5.09-5.37(m,2H)4.21(br s,2H)3.85(q,J=6.77Hz,2H)3.75(br s,2H)3.44(br s,2H)3.26(s,3H)1.31(br t,J=6.97Hz,3H)。

[0484] 步骤2:合成化合物83-3B

[0485] 向83-2B(200mg,494μmol,1当量)在CH_2Cl_2(4mL)中的溶液中添加TFA(308mg,2.70mmol,200μL,5.4当量)并使其在0℃下搅拌0.5h。所得反应混合物随后用二乙胺中和以达到pH=8-9。随后在减压下浓缩该混合物,以得到83-3B。LCMS(ESI-):m/z=375.2(M-H)$^-$。

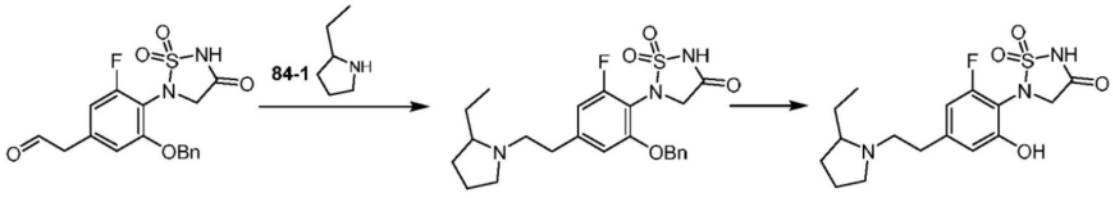
[0486] 步骤3:合成化合物83-5A

[0487] 向83-3B(500mg,1.3mmol,1当量)在CH_2Cl_2(2mL)中的溶液中添加83-4(188mg,2.66mmol,220μL,2当量)和二异丙基乙胺(515mg,4mmol,694μL,3当量)并使其在25℃下搅拌0.5h。随后向其中添加$NaBH_3CN$(250mg,4mmol,3当量)并使其再搅拌0.5h。随后向所得反应混合物中添加H_2O(10mL),随后用CH_2Cl_2(10mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,随后过滤并在减压下浓缩,以得到粗物质。粗物质随后通过HPLC纯化,以得到黄色油状物83-5A(210mg,36.6%产率)。LCMS(ESI+):m/z=432.2(M+H)$^+$。

[0488] 步骤4:合成化合物实施例83

[0489] 向83-5A(0.02g,46.14μmol,1当量)在THF(1mL)中的溶液中添加4M HCl/二噁烷(1mL)并使其在0℃下搅拌1h。随后在减压下浓缩反应混合物,以得到粗物质。粗物质随后通过HPLC纯化,以得到实施例83(2.16mg,100%纯度)。LCMS(ESI-):m/z=342.2(M-H)$^-$。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ6.73(m,2H),4.35(s,2H),3.46(m,3H),3.31(m,3H),2.98(m,2H),2.02(s,4H)。

[0490] 实施例84:合成5-(4-(2-(2-乙基吡咯烷-1-基)乙基)-2-氟代-6-羟基苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物

[0491] 

83-3A 83-5C 实施例84

[0492] 根据针对83-5A所描述的程序制备化合物83-5C。在N_2下,向83-5C(0.02g,46.14μmol,1当量)在MeOH(1mL)中的溶液中添加Pd/C(0.02g,10%纯度)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2(15psi)吹扫3次。随后使其在40℃下搅拌1h。所得反应混合物经硅藻土过滤并在减压下浓缩滤液,以得到粗物质。粗物质随后通过HPLC纯化,以得到实施例84(2mg)。LCMS(ESI+):m/z=372.2(M+H)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ6.75(m,2H),4.35(s,2H),3.63(m,2H),3.27-3.15(m,3H),3.04-2.98(m,2H),2.31(m,1H),2.07-1.96(m,3H),1.73(m,1H),1.52(m,1H),0.96-0.92(t,3H)。

[0493] 根据实施例83中所描述的程序使用适当中间体制备实施例85-128。

[0494]

实施例	LCMS	^{1}H NMR
85	LCMS (ESI+): m/z = 400.2 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.73 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.45 (m, 4H), 2.98 (m, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.53(m, 1 H), 1.32 (m, 1H), 0.85 (m, 6H)
86	LCMS (ESI+): m/z = 386.2 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.73 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.45 (m, 5H), 3.00 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.67(m, 1 H), 1.40-1.37 (m, 2H), 131-1.27 (m, 2H), 0.85 (t, 3H)
87	LCMS (ESI+): m/z = 372.2 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.62 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.34 (m, 4H), 2.93 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.38 (m, 3H), 0.82 (t, 3H)

[0495]

实施例	LCMS	^{1}H NMR
88	LCMS (ESI+): m/z = 414.2 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.52 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.48 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.18 (m, 3H), 0.82 (m, 7H)
89	LCMS (ESI-): m/z = 358.0 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.70 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.33 (m, 5H), 3.00 (m, 2H), 1.61 (m, 1H)
90	LCMS (ESI-): m/z = 356.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.70 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 1.93-1.40 (m, 6H)
91	LCMS (ESI-): m/z = 378.0 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.71 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.33 (m, 2H)
92	LCMS (ESI-): m/z = 360.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 9.44 (s, 1H), 8.96 (m, 1H), 6.64-6.60 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.04 (m, 6H)
93	LCMS (ESI-): m/z = 384.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.75 (m, 2H), 5.50 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.04 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.32 (m, 1H)
94	LCMS (ESI-): m/z = 360.0 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.79-6.65 (m, 2H), 5.57-5.31 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.78-3.55 (m, 2H), 3.52-3.29 (m, 4H), 2.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47-2.24 (m, 2H)
95	LCMS (ESI-): m/z = 360.0 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.78-6.66 (m, 2H), 5.53-5.34 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.81-3.57 (m, 2H), 3.52-3.32 (m, 4H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.48-2.25 (m, 2H)
96	LCMS (ESI-): m/z = 410.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.76 (br s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.65 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.60-3.31 (m, 6H), 3.02 (br t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.52-2.14 (m, 2H)
97	LCMS (ESI-): m/z = 374.0 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.86-6.59 (m, 2H), 5.22-4.99 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.80-3.61 (m, 1H), 3.52 (br d, *J*=12.4 Hz, 1H), 3.40-3.19 (m, 3H), 3.13-2.96 (m, 3H), 2.19-1.97 (m, 2H), 1.93-1.63 (m, 2H)
98	LCMS (ESI-): m/z = 392.0 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 6.76 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.49-3.33 (m, 6H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 4H)
99	LCMS (ESI-): m/z = 382.0 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.74-6.67 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.42 (br t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.15 (d, *J*=11.8 Hz, 1H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.31-2.08 (m, 5H), 2.07-1.86 (m, 3H)
100	LCMS (ESI+): m/z = 359.3 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 3.00-3.09 (m, 2 H) 3.47-3.55 (m, 2 H) 3.55-3.69 (m, 8 H) 4.34 (s, 2 H) 6.69-6.78 (m, 2 H)
101	LCMS (ESI-): m/z = 372.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.71-6.61 (m, 2H), 4.39-4.27 (m, 2H), 4.05-3.87 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 2H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.95 (br t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H)
102	LCMS (ESI-): m/z = 372.0 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.64-6.68 (m, 2 H) 4.30 (s, 2 H) 3.48-3.60 (m, 3 H) 3.42 (t, *J*=7.57 Hz, 2 H) 3.36 (br s, 2 H) 3.04-3.17 (m, 1 H) 2.95 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H) 2.59 (dt, *J*=14.23, 6.96 Hz, 1 H) 2.14 (br dd, *J*=14.20, 7.32 Hz, 1 H) 1.69-1.82 (m, 1 H)
103	LCMS (ESI-): m/z = 397.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.67-6.79 (m, 2 H), 4.61 (tt, *J*=5.93, 2.83 Hz, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 3.42 (dd, *J*=12.82, 5.69 Hz, 1 H), 3.19-3.36 (m, 4 H), 2.95-3.08 (m, 3 H), 2.41 (td, *J*=14.85, 8.69 Hz, 1 H), 1.95 (ddd, *J*=10.51, 7.00, 3.38 Hz, 1 H)
104	LCMS (ESI-): m/z = 386.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.66-6.73 (m, 2 H) 4.32 (s, 2 H) 3.63 (br d, *J*=1.34 Hz, 1 H) 3.35 (br s, 1 H) 3.32 (s, 5 H) 3.30 (s, 1 H) 3.11-3.26 (m, 2 H) 2.95-3.01 (m, 3 H) 2.00-2.17 (m, 2 H) 1.78-1.90 (m, 1 H)

[0496]

实施例	LCMS	^{1}H NMR
105	LCMS (ESI-): m/z = 396.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 9.28-8.79 (m, 1H), 6.68-6.55 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.38 (br s, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.99-2.79 (m, 4H), 1.92-1.73 (m, 8H), 1.70-1.54 (m, 2H)
106	LCMS (ESI-): m/z = 374.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.75 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.99-3.75 (m, 2H), 3.64-3.20 (m, 4H), 3.11-2.90 (m, 2H), 2.61-2.05 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 3H).
107	LCMS (ESI-): m/z = 382.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.76 (br t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.56 (br d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.47-3.34 (m, 2H), 3.13 (br t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.12 (br t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.22 (br d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 0.54-0.35 (m, 4H).
108	LCMS (ESI-): m/z = 370.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.76 (br s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.57-3.39 (m, 3H), 3.38-3.22 (m, 1H), 3.09-2.87 (m, 3H), 2.10-1.78 (m, 2H), 1.29-1.08 (m, 6H).
109	LCMS (ESI-): m/z = 370.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.71-6.80 (m, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 3.54-3.79 (m, 2 H), 3.45 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H), 3.04-3.35 (m, 2 H), 2.99 (t, *J*=7.65 Hz, 2 H), 2.33-2.76 (m, 1 H), 2.11-2.25 (m, 1 H), 1.52-1.79 (m, 1 H), 1.31-1.51 (m, 2 H), 0.87 (td, *J*=7.47, 3.51 Hz, 3 H)
110	LCMS (ESI-): m/z = 370.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.71-6.80 (m, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 3.54-3.79 (m, 2 H), 3.45 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H), 3.04-3.35 (m, 2 H), 2.99 (t, *J*=7.65 Hz, 2 H), 2.33-2.76 (m, 1 H), 2.11-2.25 (m, 1 H), 1.52-1.79 (m, 1 H), 1.31-1.51 (m, 2 H), 0.87 (td, *J*=7.47, 3.51 Hz, 3 H)
111	LCMS (ESI+): m/z = 400.3 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 6.76 (s, 1 H) 6.70 (m, 1 H) 4.13 (s, 2 H) 3.36 (br t, *J* = 6.75 Hz, 2 H) 2.96 (t, *J* = 7.44 Hz, 2 H) 2.12-2.13 (m, 2 H) 1.99 (br s, 1 H) 1.80 (m, 2 H) 1.31 (br s, 2 H) 0.94 (s, 9 H)
112	LCMS (ESI-): m/z = 396.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.79-6.67 (m, 2H), 4.39-4.33 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 4H), 3.28-3.16 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.63 (br s, 7H)
113	LCMS (ESI+): m/z = 414.3 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56-9.75 (m, 1 H) 9.43 (br s, 1 H) 6.65 (br d, *J* = 11.13 Hz, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 3.94 (s, 2 H) 3.56 (br s, 6 H) 3.37 (br s, 2 H) 3.24 (m, 1 H) 2.92-3.06 (m, 1 H) 2.86 (br t, *J* = 7.19 Hz, 2 H) 1.74-2.04 (m, 2 H) 1.55 (br s, 4 H)
114	LCMS (ESI+): m/z = 384.3 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.66-6.75 (m, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 3.95-4.02 (m, 2 H), 3.83-3.90 (m, 2 H), 3.45 (t, *J* = 7.03 Hz, 2 H), 2.85 (t, *J* = 7.09 Hz, 2 H), 1.78-1.85 (m, 2 H), 1.75 (t, *J* = 7.09 Hz, 2 H), 1.44-1.59 (m, 4 H)
115	LCMS (ESI+): m/z = 400.3 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.66-6.80 (m, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 3.85-3.95 (m, 2 H), 3.61-3.80 (m, 4 H), 3.42-3.57 (m, 2 H), 3.13-3.34 (m, 2 H), 2.94-3.05 (m, 2 H), 2.14-2.26 (m, 1 H), 1.95-2.12 (m, 3 H)
116	LCMS (ESI+): m/z = 412.3 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.67-6.79 (m, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 3.09-3.81 (m, 6 H), 2.99 (br t, *J* = 7.69 Hz, 2 H), 1.91 (br d, *J* = 2.25 Hz, 2 H), 1.28-1.61 (m, 10 H)
117	LCMS (ESI-): m/z = 386.0 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.76 (br s, 2H), 4.59-4.13 (m, 2H), 3.89-3.61 (m, 2H), 3.57-3.40 (m, 4H), 3.39-3.29 (m, 3H), 3.25-3.09 (m, 1H), 3.01 (br t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.93-2.54 (m, 2H), 2.34-2.08 (m, 1H), 1.94-1.65 (m, 1H)
118	LCMS (ESI-): m/z = 412.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.62-6.74 (m, 2 H) 4.26 (s, 2 H) 3.63-3.71 (m, 2 H) 3.25-3.29 (m, 1 H) 2.93-3.01 (m, 4 H) 2.01 (br d, *J* = 14.25 Hz, 2 H) 1.49-1.63 (m, 2 H) 1.26-1.45 (m, 2 H) 0.93 (s, 9 H)
119	LCMS (ESI+): m/z = 400.3 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.66-6.78 (m, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 3.48-3.71 (m, 2 H), 3.36-3.47 (m, 2 H), 3.00-3.31 (m, 2 H), 2.96 (t, *J* = 7.38 Hz, 2 H), 2.06-2.59 (m, 2 H), 1.43-1.79 (m, 2 H), 1.22-1.33 (m, 2 H), 0.81 (td, *J* = 4.31, 2.00 Hz, 6 H)

[0497]

实施例	LCMS	^{1}H NMR
120	LCMS (ESI+): m/z = 400.2 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.66-6.78 (m, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 3.48-3.71 (m, 2 H), 3.36-3.47 (m, 2 H), 3.00-3.31 (m, 2 H), 2.96 (t, *J* = 7.38 Hz, 2 H), 2.06-2.59 (m, 2 H), 1.43-1.79 (m, 2 H), 1.22-1.33 (m, 2 H), 0.81 (td, *J* = 4.31, 2.00 Hz, 6 H)
121	LCMS (ESI-): m/z = 410.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.69-6.60 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.27 (br s, 2H), 3.02-2.84 (m, 4H), 2.18-2.01 (m, 3H), 1.98-1.87 (m, 3H), 1.86-1.71 (m, 3H), 1.60-1.44 (m, 1H), 1.31 (br d, *J* = 12.8 Hz, 2H)
122	LCMS (ESI+): m/z = 412.1 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.71-6.79 (m, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 3.67-4.02 (m, 2 H), 3.43-3.63 (m, 3 H), 3.13-3.40 (m, 2 H), 3.02 (br t, *J* = 7.57 Hz, 2 H), 2.07-2.56 (m, 2 H)
123	LCMS (ESI+): m/z = 412.1 $(M+H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.71-6.79 (m, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 3.67-4.02 (m, 2 H), 3.43-3.63 (m, 3 H), 3.13-3.40 (m, 2 H), 3.02 (br t, *J* = 7.57 Hz, 2 H), 2.07-2.56 (m, 2 H)
124	LCMS (ESI-): m/z = 368.1 (M-H)-	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.54-6.70 (m, 2 H) 4.24 (s, 2 H) 4.10 (br s, 4 H) 3.38 (t, *J* = 7.40 Hz, 2 H) 2.79 (t, *J*=7.40 Hz, 2 H) 2.28 (br t, *J*=7.40 Hz, 4 H) 1.87 (五重峰, *J* = 7.73 Hz, 2 H)
125	LCMS (ESI-): m/z = 384.1 (M-H)-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (br s, 1H), 9.73 (br d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.72-6.62 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.52 (br d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 3.03-2.80 (m, 4H), 1.86 (br d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.43-1.32 (m, 3H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)
126	LCMS (ESI-): m/z = 356.0 (M-H)-	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.58-6.71 (m, 2 H) 4.24 (s, 2 H) 4.16 (br t, *J* = 9.54 Hz, 2 H) 3.74-3.86 (m, 2 H) 3.39-3.47 (m, 2 H) 2.69-2.89 (m, 3 H) 1.58-1.73 (m, 2 H) 0.90 (t, *J* = 7.40 Hz, 3 H)
127	LCMS (ESI-): m/z = 356.0 (M-H)-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.53-6.71 (m, 2 H) 3.88-3.97 (m, 2 H) 3.73-3.86 (m, 3 H) 3.35-3.47 (m, 2 H) 2.63-2.72 (m, 3 H) 1.17-1.38 (m, 6 H)
128	LCMS (ESI-): m/z = 390.0 (M-H)-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.31-10.89 (m, 1 H) 9.43 (s, 1 H) 7.31-7.50 (m, 4 H) 6.60-6.77 (m, 2 H) 4.42-4.79 (m, 4 H) 3.94 (s, 2 H) 3.54 (br d, *J* = 6.72 Hz, 2 H) 2.83-2.98 (m, 2 H)
129	LCMS (ESI-): m/z = 384.1 (M-H)-	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.66 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.04-3.99 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.60 Hz), 0.94 (s, 9H).
130	LCMS (ESI-): m/z = 424.0 (M-H)-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (br, 1H), 9.41 (s, 1H), 6.68-6.62 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.71-3.24 (m, 6H), 2.87-2.83 (m, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.15-2.14 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 1H)
131	LCMS (ESI-): m/z = 368.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.71-6.68 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.82 (br, 1H), 3.45-3.31 (m, 5H), 3.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.18 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 0.83-0.69 (m, 4H).
132	LCMS (ESI-): m/z = 370.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.68-6.67 (m, 2H), 4.31 (s. 2H), 4.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.72 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.77 (m, 6H).
133	LCMS (ESI-): m/z = 368.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.73-6.69 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 3H), 3.01-2.92 (m, 3H), 2.69 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 4H), 1.41 (m, 1H).
134	LCMS (ESI-): m/z = 384.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.71-6.69 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.31-3.10 (m, 2H), 3.01-2.82 (m, 3H), 2.24-2.03 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.00 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H).
135	LCMS (ESI-): m/z = 384.1 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.75-6.73 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.31-2.97 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 2.20-1.91 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H).
136	LCMS (ESI+): m/z = 348.0 $(M-H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.72-6.70 (m, 2H), 5.42-5.27 (m, 1H), 4.42-4.37 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.25-4.20 (m, 2H), 3.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

[0498]

实施例	LCMS	^{1}H NMR
137	LCMS (ESI-): m/z = 396.0 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.72-6.70 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.25-4.19 (m, 4H), 3.72 (六重峰, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).
138	LCMS (ESI-): m/z = 356.0 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.73-6.71 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.53-3.37 (br, 3H). 3.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.77 (br, 1H), 2.40 (br, 1H), 2.20 (br, 1H), 1.64 (br, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
139	LCMS (ESI-): m/z = 356.0 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.69-6.67 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.55-3.25 (br, 3H). 3.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.75 (br, 1H), 2.40 (br, 1H), 2.16 (br, 1H), 1.60 (br, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
140	LCMS (ESI-): m/z = 342.0 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 6.64-6.59 (m, 2H), 4.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.82 (六重峰, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H). 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
141	LCMS (ESI-): m/z = 410.0 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.71-6.68 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.52 (m, 2H).
142	LCMS (ESI+): m/z = 362.0 $(M-H)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.74-6.68 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

[0499] 实施例A:用于确定PTPN2抑制剂效力的酶测定

[0500] 在体外酶测定中使用未带标签的全长人类PTPN2(TC45)(1-387)蛋白质确定化合物活性。在大肠杆菌中产生PTPN2作为GST-TEV融合物并通过TEV消化移除GST,随后再纯化以产出全长PTPN2(SEQ ID 1)。PTPN2酶在测定缓冲液(50mM HEPES pH7.5、0.2mM EDTA、1mM DTT、0.02% Brij-35、0.02% BSA)中稀释至0.5nM的最终浓度并添加至黑色384孔非结合板(Greiner,781900)中。随后使用Tecan D300e分配器添加化合物。在室温下培育10min之后,添加DiFMUP底物(ThermoFisher,D22065)至100μM的最终浓度。将板转移至SpectraMax板读取器(Molecular Devices),并在室温下培育30min之后测量荧光强度(激发358、发射455)。每个板包括100%抑制对照(无酶)和0%抑制对照(DMSO),从其计算测试化合物的抑制%。使用四参数曲线拟合以从抑制%数据确定IC_{50}值。

[0501] 实施例B:B16F10细胞生长抑制测定

[0502] 使用干扰素γ(IFNγ)诱导的细胞生长抑制测定,在Agilent xCELLigence实时细胞分析平台(RTCA)上用鼠类B16F10黑色素瘤细胞系确定化合物活性。在进行初始阻抗测量(扫描)之前,在37℃下在潮湿培育箱中用50μL的测定培养基(DMEM+10% FBS,Gibco10566-024,Gibco 10082-147)预平衡RTCA E-Plate View 96板(Agilent,300601010)。在测定培养基中培养的B16F10细胞在37℃下用TrypLE Express(Gibco 12605-010)解离五分钟,在3体积的测定缓冲液中稀释,在室温下在500xg下离心5分钟,随后在测定培养基中将细胞稀释至7,700个细胞/mL,在测定板的60个内孔中接种130μL/孔(1,000个细胞/孔),并将150μL测定培养基添加至该板的外孔。细胞在室温下培育20min以使细胞静置,随后将其放置于xCELLigence读取器中并在37℃下培育过夜,每15分钟扫描孔。在24小时之后,暂停孔读取,从培育箱移除板并使用Tecan D300e分配器添加化合物。所有孔均相对于0.5% DMSO的最终浓度归一化。在37℃下培育30min后,在测定培养基中将重组小鼠IFNγ(R&D Systems™ 485MI100)稀释至10ng/mL,并将20μL添加至测定孔中(1ng/mL最终浓度)。将测定板放置于xCELLigence读取器中并每15分钟扫描。48小时之后,将孔读取相对于紧接在化合物添加之前的时间点归一化并通过RTCA软件计算生长曲线下面积(AUC)并报告。使用四参数曲线拟合以使用各化合物浓度的抑制%来确定化合物IC_{50}值,该抑制%使用DMSO媒介物与IFNγ处

理作为基线(0％抑制)和阳性对照PTPN2抑制剂与IFNγ处理作为100％抑制进行计算。

[0503] 来自实施例A和实施例B的数据于表3中示出。

[0504] 表3

[0505]

实施例	全长PTPN2 DiFMUP测定： AVG IC_{50} (μM)	B16 IFNγ介导的生长抑制测定： AVG IC_{50} (μM)
1	0.007	NT
2	0.014	28.2
3	0.003	>100
4	0.014	>100
5	0.007	84.6
6	0.020	>100
7	0.007	2.47
8	0.088	18.6
9	0.021	13.2
10	0.050	17.4
11	0.018	5.18
12	0.012	4.34
13	0.013	36.2
14	0.014	52.8
15	0.024	>48
16	0.016	35.8
17	0.007	>52
18	0.007	>58
19	0.012	8.43

[0506]

实施例	全长PTPN2 DiFMUP测定： AVG IC_{50} (μM)	B16 IFNγ介导的生长抑制测定： AVG IC_{50} (μM)
20	0.015	2.62
21	0.015	4.59
22	0.010	1.23
23	0.014	4.33
24	0.015	5.90
25	0.015	NT
26	0.008	NT
27	0.007	9.73
28	0.023	>57
29	0.013	>62
30	0.013	>13
31	0.047	29.7
32	0.035	14.8
33	0.035	28.8
34	0.043	9.96
35	0.031	13.0
36	0.022	81.0
37	0.066	46.4
38	0.154	>100
39	0.063	>100
40	0.046	38.6
41	0.047	>100
42	0.012	>100
43	0.063	95.9
44	0.004	38.0
45	0.030	55.4
46	0.075	>100
47	0.098	NT
48	0.223	>33
49	0.096	>38
50	0.091	>100
51	0.063	27.6
52	0.044	>73
53	0.035	>100

[0507]

实施例	全长PTPN2 DiFMUP测定： AVG IC_{50} (μM)	B16 IFNγ介导的生长抑制测定： AVG IC_{50} (μM)
54	0.075	25.8
55	0.016	>100
56	0.028	>45
57	0.015	NT
58	0.051	>100
59	0.016	>47
60	0.024	>73
61	0.019	>41
62	0.016	>100
63	0.075	>100
64	0.089	>100
65	0.056	41.3
66	0.016	4.27
67	0.036	>100
68	0.046	>100
69	0.015	13.6
70	0.204	>45
71	0.065	19.3
72	0.066	8.44
73	0.092	8.62
74	0.161	9.29
75	0.020	NT
76	0.006	8.92
77	0.004	>100
78	0.013	11
79	0.007	3.45
80	0.005	22.7
81	0.003	0.363
82	0.076	36.3
83	0.003	0.674
84	0.013	13.7
85	0.002	0.331
86	0.004	0.651
87	0.003	0.299

[0508]

实施例	全长PTPN2 DiFMUP测定： AVG IC_{50} (μM)	B16 IFNγ介导的生长抑制测定： AVG IC_{50} (μM)
88	0.003	1.02
89	0.007	8.91
90	0.002	1.22
91	0.036	>24
92	0.003	0.504
93	0.003	0.475
94	0.002	0.469
95	0.002	0.432
96	0.002	0.680
97	0.003	1.54
98	0.005	1.05
99	0.002	0.183
100	0.005	51.0
101	0.002	1.69
102	0.002	0.605
103	0.050	13.2
104	0.003	0.723
105	0.003	0.219
106	0.002	0.256
107	0.002	0.256
108	0.002	0.129
109	0.003	0.162
110	0.002	0.127
111	0.002	0.130
112	0.002	0.165
113	0.002	0.216
114	0.007	0.371
116	0.002	0.172
117	0.001	0.331
118	0.003	3.22
119	0.002	2.43
119	0.003	1.60
120	0.002	2.64
121	0.002	2.83

[0509]

实施例	全长PTPN2 DiFMUP测定：AVG IC_{50} (μM)	B16 IFNγ介导的生长抑制测定：AVG IC_{50} (μM)
122	0.003	2.67
123	0.002	1.84
124	0.002	0.943
125	0.002	3.09
126	0.003	0.775
127	0.002	0.657
128	0.002	0.610
129	0.002	0.660
130	0.001	0.208
131	0.001	0.489
132	0.003	0.579
133	0.003	1.04
134	0.001	0.516
135	0.002	0.290
136	0.003	0.937
137	0.005	2.16
138	0.002	0.406
139	0.002	0.509
140	0.002	0.472
141	0.003	0.370
142	0.003	0.542

[0510] NT:未测试